

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. Juni 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/50027 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 205/08.  
A61K 31/395, A61P 3/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14531

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Dezember 2001 (11.12.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 64 398.1 21. Dezember 2000 (21.12.2000) DE  
101 52 981.3 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt  
(DE).

(72) Erfinder: GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald  
42, 65719 Hofheim (DE). KRAMER, Werner;  
Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim  
(DE). FLOHR, Stefanie; Wilhelm Reuterstrasse 5, 65817  
Eppstein (DE). FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse  
3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). HEUER, Hubert;  
Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (DE). JAEHNE,

Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). LIN-  
DENSCHMIDT, Andreas; Brahmstrasse 4, 65812 Bad  
Soden (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7,  
65239 Hochheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
UZ, VN, YU, ZA, ZW.

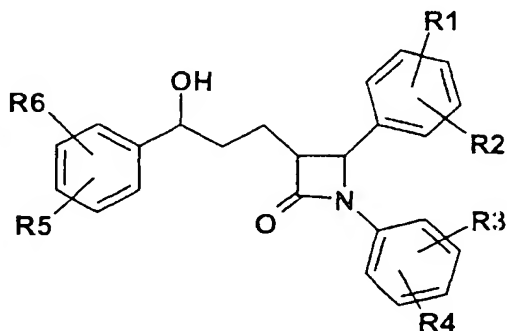
(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL 1,2-DIPHENZYLAZETIDINONES, METHOD FOR PRODUCING THE SAME, MEDICAMENTS CON-  
TAINING SAID COMPOUNDS, AND THE USE THEREOF FOR TREATING DISORDERS OF THE LIPID METABOLISM

(54) Bezeichnung: NEUE DIPHENZYLAZETIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUN-  
GEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON LIPIDSTOFFWECHSEL-  
STÖRUNGEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the compounds of the  
formula (I), wherein R1, R2, R3, R4, R5, and R6 have the  
cited meanings, and to their physiologically acceptable salts.  
The inventive compounds are suitable, for example, as hy-  
polipidemics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindun-  
gen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4, R5, und R6 die  
angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch  
verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hy-  
polipidämika.

WO 02/50027 A1

NEUE 1,2-DIPHENYLAZETIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE  
VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON  
LIPIDSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

Beschreibung

Neue Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen  
enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft substituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch  
verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

---

Es sind bereits Diphenylazetidinone (wie z.B. Ezetimibe) sowie deren Verwendung  
10 zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und  
Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. Drugs of the Future 2000,  
25(7):679-685) und US 5,756,470].

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu  
15 stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten.  
Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die  
gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, sehr gering  
resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption  
kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.

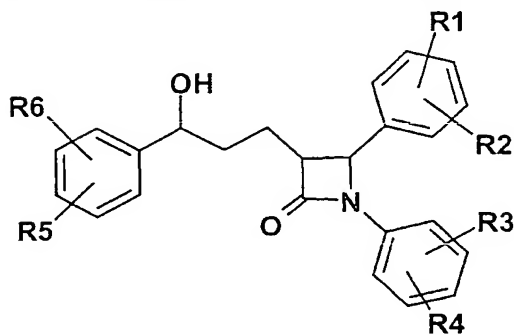
20

Die neuen Verbindungen sollen insbesondere eine geringere Resorption als  
Ezetimibe auf weisen.

Bei geringerer Resorption zeigen pharmazeutische Wirkstoffe in der Regel deutlich  
weniger Nebenwirkungen.

---

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

5

worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG),  
wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -  
10 CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH-  
ersetzt sein können;

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl,  
15 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,  
oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
20 SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu  
zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis  
3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>,  
25 O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>,  
SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

- (LAG) Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminozyucker;  
 5 Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;  
 Trialkylammonium-alkykrest; -O-(SO<sub>2</sub>)-OH;

wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-,  
 10 -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH-  
 ersetzt sein können, besitzen muß und wobei die Reste R1 und R2 nicht die Bedeutung -O-Zuckerrest oder -O-Zuckersäure haben dürfen,  
 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

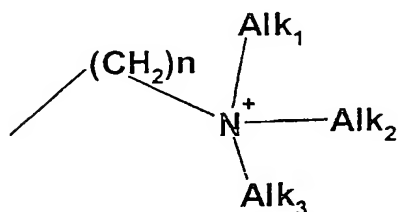
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis  
 15 R6 die Bedeutung (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können,  
 besitzt.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1  
 20 oder R3 die Bedeutung (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG) hat, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N(CH<sub>3</sub>)-, oder -NH- ersetzt sein  
 können.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste  
 25 R1 oder R3 die Bedeutung -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-NH-(C=O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>25</sub>)-Alkylen-(C=O)<sub>0-1</sub>-N(R7)<sub>0-1</sub>-  
 (LAG) hat; worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können und wobei R7 gleich H oder CH<sub>3</sub> ist.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe LAG ein  
 30 Monozuckerrest ist.

Unter einem Trialkylammonium-alkylrest wird folgende Gruppe verstanden



- 5 worin  $n = 0$  bis 10 sein kann und  $\text{Alk}_1$ ,  $\text{Alk}_2$ ,  $\text{Alk}_3$  unabhängig voneinander jeweils einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

- Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches
- 10 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-,
- 15 Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

- 20 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

- 25 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage

ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg

(typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Diphenylazetidinon-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension  
5 in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge-  
10 meinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann  
beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren  
15 zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen  
20 der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß  
25 Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:  
30 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der



Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR  
5 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,  
10 Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,  
15 Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
20 Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe,  
25 Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
5 Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
10 Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-  
103757, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z.B. HMR 1453, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
20 Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesolvam, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
5 Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in  
15 Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder  
25 Gliclazid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in  
30 Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliazid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

- 5 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

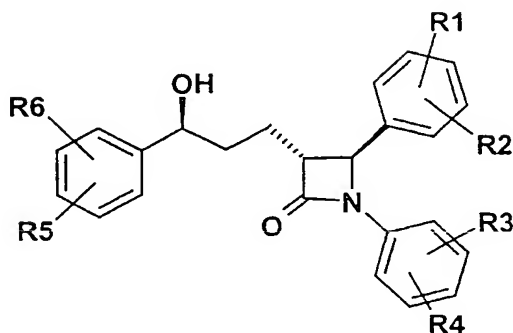
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

- 10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. Caromax<sup>®</sup> verabreicht. Die Kombination mit Caromax<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die Kombination von Verbindungen der Formel I  
15 mit Caromax<sup>®</sup> zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesondere in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

- 20 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

- 25 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



- 5 Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Amino Zucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielfhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin,
- 10 Glucuronsäure, Galakturonsäure, Glucosäure, Galaktosäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

- Mit Dizucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder
- 15 mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Form auftreten. Beispielfhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

- Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

- 20 Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind z.B. die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

	Alanin	Glycin	Prolin
5	Cystein	Histidin	Glutamin
	Asparaginsäure	Isoleucin	Arginin
	Glutaminsäure	Lysin	Serin
	Phenylalanin	Leucin	Threonin
	Tryptophan	Methionin	Valin
10	Tyrosin	Asparagin	
	2-Aminoadipinsäure	2-Aminoisobuttersäure	
	3-Aminoadipinsäure	3-Aminoisobuttersäure	
15	beta-Alanin	2-Aminopimelinsäure	
	2-Aminobuttersäure	2,4-Diaminobuttersäure	
	4-Aminobuttersäure	Desmosin	
	Piperidincarbonsäure	2,2-Diaminopimelinsäure	
	6-Aminocapronsäure	2,3-Diaminopropionsäure	
20	2-Aminoheptansäure	N-Ethylglycin	
	2-(2-Thienyl)-glycin	3-(2-Thienyl)-alanin	
	Penicillamin	Sarkosin	
	N-Ethylasparagin	N-Methylisoleucin	
	Hydroxylysin	6-N-Methyllysin	
25	allo-Hydroxylysin	N-Methylvalin	
	3-Hydroxyprolin	Norvalin	
	4-Hydroxyprolin	Norleucin	
	Isodesmosin	Ornithin	
	allo-Isoleucin		
30	N-Methylglycin		

Die Kurzschreibweise der Aminosäuren erfolgte nach der allgemein üblichen Schreibweise (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band I, New York 1965, Seiten XXII-XXIII; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart 1974). Die Aminosäure pGlu steht für Pyroglutamyl, Nal für 3-(2-Naphthyl)-alanin, Azagly-NH<sub>2</sub> für eine Verbindung der Formel NH<sub>2</sub>-NH-CONH<sub>2</sub> und D-Asp für die D-Form von Asparaginsäure. Peptide sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

Unter Oligopeptid versteht man Peptide, die aus 2 bis 9 der oben genannten Aminosäuren aufgebaut sind.

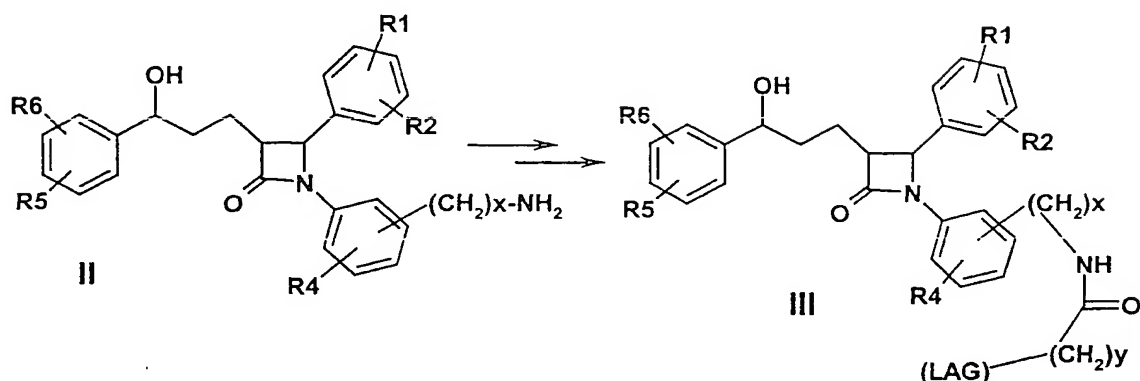
Geeignete Schutzgruppen (siehe z.B. T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis") für Aminosäuren sind in erster Linie:

Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(Obut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(Obzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) oder Tyr(But) eingesetzt werden.

Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethyloxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.



Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Diphenzylazetidinonderivaten der Formel I.



x und y können unabhängig voneinander 0 bis 10 bedeuten. Die Verknüpfung von  $-(CH_2)_x-NH_2$  in Verbindung II kann alternativ auch an einem der anderen beiden Phenylringen sein.

10 Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der Formel II mit einem Alkylierungs- oder einem Acylierungsreagenz umsetzt, das bevorzugt in omega-Position eine weitere Funktionalität – evtl. in geschützter Form - trägt. Diese wird (nach Entschützung) zur Anknüpfung der (LAG) verwendet, beispielsweise unter Ausbildung von Ether-, Amin  
15 oder Amidbindungen.

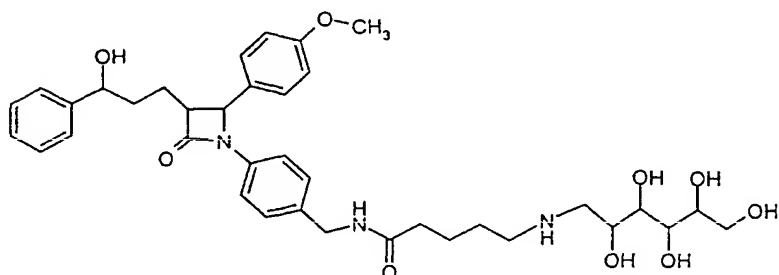
Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

20

25

## Beispiel I

5-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamino)-pentansäure-4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (3)



5

a) 5-Bromo-pentansäure- 4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo- azetidin-1-yl]-benzylamid (2)

416 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (1) werden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 0.2 ml Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung gibt man 200 mg 5-Bromvalerylchlorid gelöst in 2ml Dichlormethan dazu und rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man versetzt mit 5 ml Wasser, säuert mit 0.5 N HCl an (pH~ 3) trennt die Phasen, wäscht die wässriger Phase mit wenig Dichlormethan, trocknet die vereinten organischen Lösungen mit Natriumsulfat und reinigt den Rückstand nach Entfernen des Lösemittels durch Säulenfiltration an Kieselgel. Man erhält 2 als Öl mit dem Molekulargewicht 579.54 (C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) MS (FAB): 581/579 (M+H<sup>+</sup>).

b) 5-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamino)-pentansäure-4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (3)

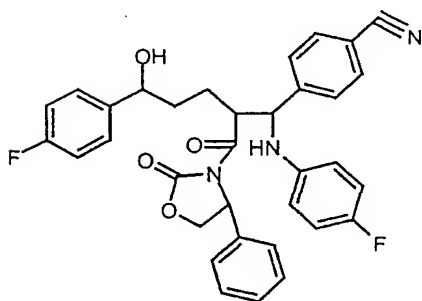
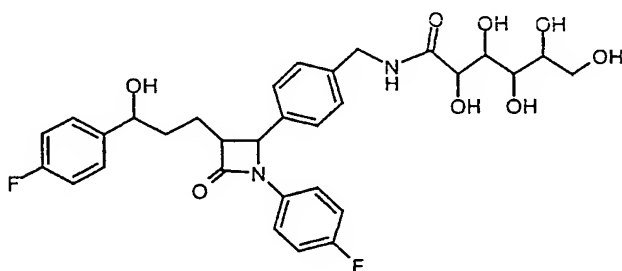
300 mg 2 werden in 10 ml Dimethformamid gelöst und mit 191 mg 6-Amino-hexan-1,2,3,4,5-pentanol versetzt. Man rührt bei 80° C bis die Umsetzung kontrolliert durch Dünnschichtchromatographie weitgehend beendet ist (nach etwa 2 Stunden).  
Danach wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel

chromatographiert (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / Methanol / konz. Ammoniak = 30:10:2). Man erhält 3 mit dem Molekulargewicht 679.82 ( $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_9$ ); MS (FAB): 680 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Beispiel II

5

2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (4)



- 10 a) 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-5-hydroxy-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-benzonitril (5)

- 2.5 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 30 ml Dichlormethan unter Argon gelöst, dazu gibt man 3.9 g 4-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril und kühlt auf  $-10^\circ\text{C}$ . Zu dieser Mischung gibt man 6.4 ml Diisopropylethylamin und innerhalb von 30 min 4.05 ml Trimethylsilylchlorid, so dass die Temperatur  $-5^\circ\text{C}$  nicht übersteigt. Bei dieser Temp. wird 1 Std. nachgerührt und dann auf  $-25^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann werden 0.8 ml Titan-tetrachlorid langsam zugegeben. Die dunkle Mischung wird über Nacht bei  $-25$  bis  $-30^\circ\text{C}$
- 15

gerührt danach mit 35 ml 7proz. Weinsäurelösung zersetzt und 1 Std. bei Raumtemp. nachgerührt. Anschließend gibt man 15 ml einer 20proz. Natriumhydrogencarbonatlösung dazu und rührt erneut 1 Std. Nach Phasentrennung wird die org. Phase mit 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ca. 10 ml eingengt. Nach Zugabe von 2 ml Bistrimethylsilylacetamid erwärmt man 30 min. zum Rückfluss und engt danach i.Vak. ein. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Heptan zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab und trocknet i.Vak. Man erhält 5 mit dem Molekulargewicht 653.81 ( $C_{37}H_{37}F_2N_3O_4Si$ ); MS (ESI+): 654.3 ( $M+H^+$ ), 582.2 ( $M+H^+ - Si(CH_3)_3$ ).

10

b) {1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril (6)

15

2 g 5 werden in 20 ml Methyl-tert.-butyl-ether gelöst und mit 100 mg Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat und 1.3 ml Bistrimethylsilylacetamid ca. 1 h auf 40°C erwärmt. Man verfolgt die Reaktion im Dünnschichtchromatogramm. Nach beendeter Umsetzung setzt man zunächst 0.2 ml Eisessig zu, rührt 30 min und engt ein. Der Rückstand wird mit 20 ml einer Mischung von Isopropanol / 2N Schwefelsäure = 10:1 versetzt und 1 Std. gerührt. Nach Zugabe einer Spatelspitze festem Natriumhydrogencarbonat engt man erneut i. Vak. ein, nimmt mit Ethylacetat auf, wäscht die org. Phase mit Wasser, trocknet und reinigt nach Entfernen des Lösemittels den Rückstand durch Säulenchromatographie ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ /Methanol = 100:1). Man erhält 6 mit dem Molekulargewicht 418.45 ( $C_{25}H_{20}F_2N_2O_2$ ); MS (DCI+): 419 ( $M+H^+$ ).

25

c) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (7)

30

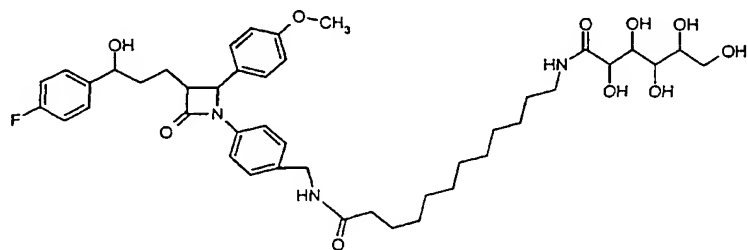
200 mg 6 werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.5 ml konz. Ammoniak über Raney-Nickel 30 Std bei 75 bar Wasserstoff und 25°C hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenfiltration ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ /Methanol/.  $NH_3$  conc = 100:10:1). Man erhält 7 mit dem Molekulargewicht 422.5 ( $C_{25}H_{22}F_2N_2O_2$ ); MS (DCI+): 423 ( $M+H^+$ ), 405 ( $M+H^+ - H_2O$ ).

d) 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (4)

- 50 mg 7 und 25 mg 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-on werden  
 5 in 5 ml Methanol gelöst und mit 10 mg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> über Nacht gerührt. Man saugt ab, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenfiltration (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol= 10:1). Man erhält 4 mit einem Schmelzpunkt über 180°C und dem Molekulargewicht 600.6 (C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>); MS (ESI<sup>+</sup>): 601 (M+H<sup>+</sup>), 583 (M+H<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O).

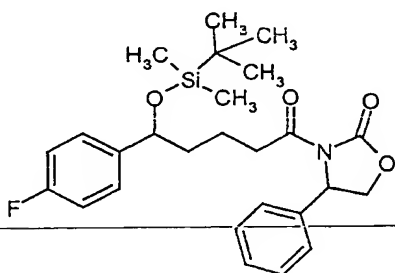
### 10 Beispiel III

12-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-dodecansäure-4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (8)



- 15 a) 12-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-dodecansäure (9)  
 3.5 g 12-Aminododecansäure werden in 500 ml Methanol gelöst und mit 2.7 g fein gepulvertem Natriumcarbonat und 4.8 g 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-on 30 Std. bei Raumtemp. gerührt. Man filtriert ab, engt ein und löst den Rückstand in 70 ml Wasser. Unter Eiskühlung gibt man schrittweise 1N  
 20 Salzsäure hinzu, bis der pH-Wert bei 1-2 liegt (ca. 50 – 55 ml). Die freie Säure fällt aus, man saugt ab und wäscht mit wenig kaltem Wasser nach und trocknet im Feinvakuum bei 35°C. Man erhält 9 mit dem Molekulargewicht 393.48 (C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>); MS (ESI<sup>+</sup>): 394 (M+H<sup>+</sup>); (ESI<sup>-</sup>): 392 (M-H)<sup>-</sup>.
- 25 b) 12-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-dodecansäure-4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (8)

Wird analog zu Beispiel II hergestellt, ausgehend von 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on. Man erhält  
 12-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-dodecansäure 4-[3-(3-hydroxy-3-phenyl- propyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid mit dem  
 5 Schmelzpunkt 100°C und dem Molekulargewicht 792 (C<sub>44</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>); MS (ESI<sup>+</sup>): 792 (M+H<sup>+</sup>).



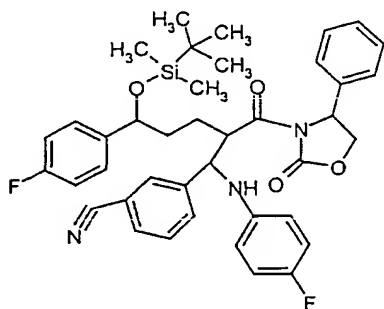
3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-  
 10 oxazolidin-2-on (10)

30 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 50 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 14.3 g Imidazol und 19 g tert.-Butyl-dimethylsilylchlorid in 25 ml DMF wird bis zur vollständigen Umsetzung bei  
 15 Raumtemperatur gerührt (2-4 h). Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Einengung erhält man 10:  
 C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>FNO<sub>4</sub>Si (471.65) MS (ESI) 494 (M + Na)

20 3-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril (11)

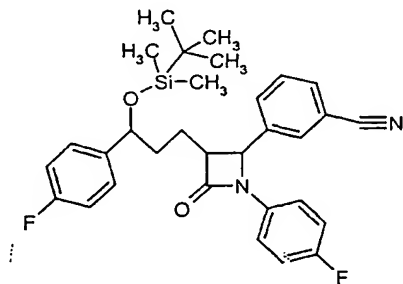
Zu 12 g meta-Cyano-benzaldehyd in 60 ml Isopropanol werden 88 ml para-Fluoranilin zugetropft. Nach 1 h bei 60°C fällt das Produkt aus. Man läßt auf Raumtemperatur kommen, filtriert ab und wäscht den Rückstand mit Isopropanol.  
 25 Nach Trocknung erhält man 11 mit dem Schmp. 101°C.  
 C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub> (224.24).

3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-benzonitril (12)



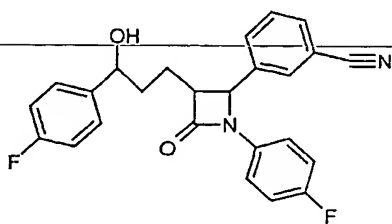
- 5 Zu 14 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (10) und 12.5 g 3-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril 11 in 200 ml Methylenchlorid werden bei 10°C 24 ml Diisopropylethylamin zugegeben und 7.1 ml Trimethylsilylchlorid zugetropft. Nach 1 h werden bei -10°C 3.4 ml
- 10 Titantetrachlorid zugetropft. Es wird 3 h bei -10°C gerührt und weitere 12 h bei -30°C stehen gelassen. Anschließend wird mit 8 ml Essigsäure und 140 ml einer 7% wässrigen Weinsäurelösung versetzt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 ml 20% wässriger Natriumhydrogensulfidlösung wird noch mal
- 15 /Ethylacetat/Heptan = 1/3 -> 1/1 gereinigt). Man erhält 12  
 $C_{40}H_{43}F_2N_3O_4Si$  (695.89) MS (ESI) 696 (M + H)

3-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzonitril (13)



Eine Mischung aus 13 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentyl]-benzonitril 12, 50 ml Bistrimethylsilylacetamid, 0.5 g Tetrabutylammoniumfluorid und 100 ml tert-Butylmethylether wird unter Argon 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach  
5 beendeter Reaktion werden langsam unter Eiskühlung 5 ml Essigsäure zugegeben und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan = 1/8) getrennt. Man erhält 13:  
 $C_{31}H_{34}F_2N_2O_2Si$  (532.71) MS (ESI) 555 (M + Na)

- 10 3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril (14)

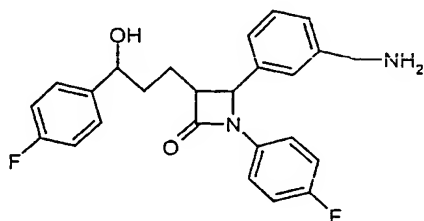


Zu 7.8 g 3-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-benzonitril (13) in 200 ml Methanol werden 10 ml 1N  
15 Salzsäure gegeben und 12 h gerührt. Die Reaktion wird mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über eine Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan = 1/3 -> 1/1) gereinigt. Man erhält 14 :  $C_{25}H_{20}F_2N_2O_2$  (418.45) MS (ESI) 401 (M + H - H<sub>2</sub>O)



## Beispiel IV

4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (15)



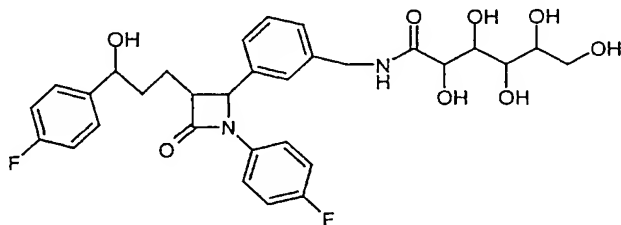
5

In einem Autoklaven werden bei 75 bar Wasserstoffatmosphäre während 20 h 2.5 g 3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzonitril 5 in 100 ml Ethanol und 15 ml konzentriertem Ammoniak mit 1.0 g Raney-Nickel zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wird filtriert, eingeeengt und durch Chromatographie mit Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 10/1) getrennt. Man erhält 15 : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (422.48) MS (ESI) 405 (M + H – H<sub>2</sub>O)

10

## Beispiel V

15 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure-3-{2-(4-fluor-phenyl)-4-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (16)



Zu einer Lösung von 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on 6 und 46 mg 3,4,5-Trihydroxy-6-

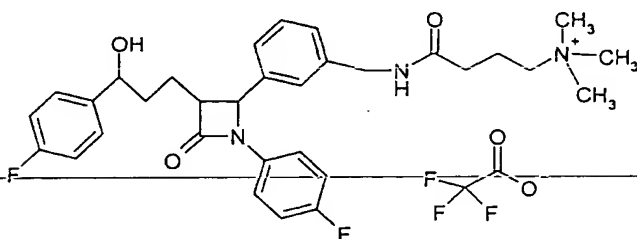
20

hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-on in 5 ml Methanol werden 25 mg Natriumcarbonat gegeben und bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über

HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhält 16 :  
 $C_{31}H_{34}F_2N_2O_8$  (600.62) MS (ESI) 601 (M + H)

## 5 Beispiel VI

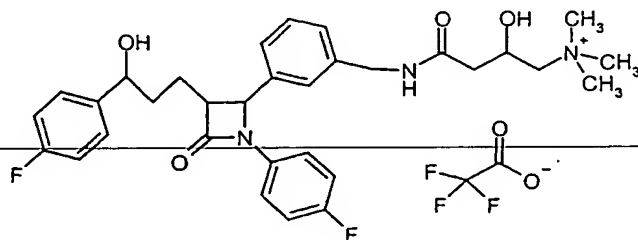
[3-(3-{2-(4-Fluor-phenyl)-4-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- 4-oxo-azetidin-2-yl }-benzylcarbamoyl)-propyl]-trimethyl-ammonium; 2,2,2-trifluor-acetat (17)



- 10 Eine Lösung aus 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on (15) , 64 mg 3-Carboxypropyl-trimethylammonium chlorid, 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol, 60 µl Diisopropylethylamin in 2 ml Methylenchlorid werden 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid
- 15 extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält 17 :  $C_{32}H_{38}F_2N_3O_3$  (550.67) MS (ESI) 551 (M + H)

## 20 Beispiel VII

[3-(3-{2-(4-Fluor-phenyl)-4-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- 4-oxo-azetidin-2-yl }-benzylcarbamoyl)-2-hydroxy-propyl]-trimethyl-ammonium; 2,2,2-trifluor-acetat (18)

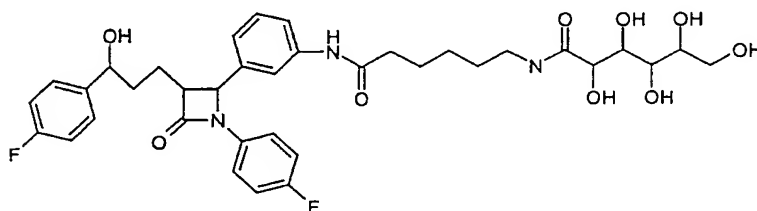


18 wird analog zu 17 ausgehend von 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on 15, 64 mg (3-Carboxy-2-hydroxy-propyl)-trimethyl-ammonium chlorid, 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Methylenchlorid hergestellt. Die Reaktionslösung wird ohne Extraktionschritt eingengt und anschließend über HPLC( Meck-Hibar-Lichrospher 100-RP-18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) gereinigt. Man erhält 18 :  
 $C_{32}H_{38}F_2N_3O_4$  (566.67) MS (ESI) 567 (M + H)

10

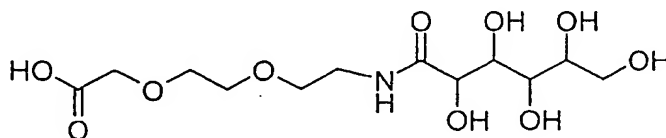
## Beispiel VIII

2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure [5-(3-{1-(4-fluoro-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenylcarbamoyl)-pentyl]-amid (19)



15

19 wird analog zu 18 ausgehend von 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on 15, 108 mg 6-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-hexansäure, 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Methylenchlorid hergestellt. Man erhält 10:

20  $C_{37}H_{45}F_2N_3O_9$  (713.78) MS (ESI) 714 (M + H)

{2-[2-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (20)

27

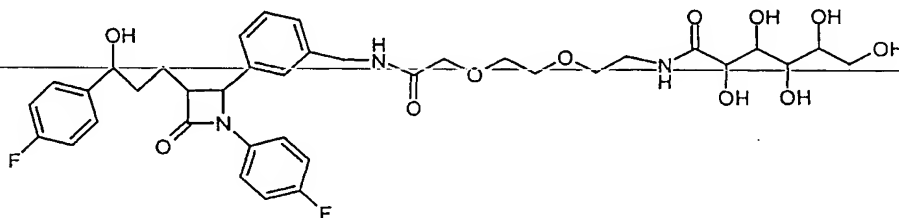
Zu einer Lösung von 450 mg [2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-essigsäure und 318 mg 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-on in 10 ml Methanol werden 172 mg Natriumcarbonat gegeben und bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und eingengt. Der

- 5 Rückstand wird in Wasser und Acetonitril (1/1) aufgenommen, wobei sich 2 Phasen bilden. Die wäßrige Phase wird eingengt und enthält 20 :

$C_{12}H_{23}NO_{10}$  (341.32) MS (ESI) 342 (M + H)

#### Beispiel IX

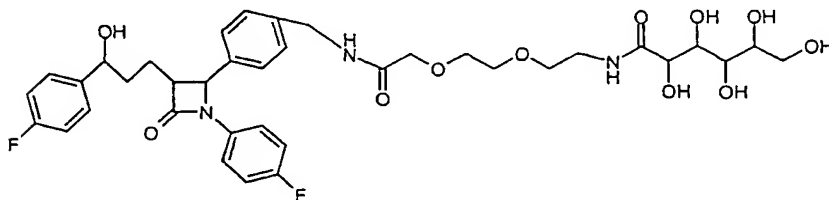
10



2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure (2-{2-[(3-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-ethyl)-amid (21)

- 15 21 wird analog zu 18 ausgehend von 100 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (15), 122 mg {2-[2-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (20), 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid hergestellt. Man erhält 21 :  $C_{37}H_{45}F_2N_3O_{11}$  (745.78) MS (ESI) 746 (M + H)

20

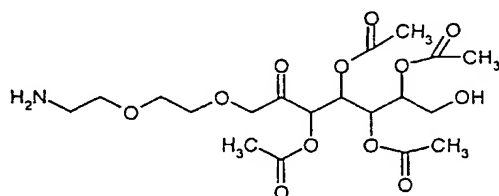


## Beispiel X

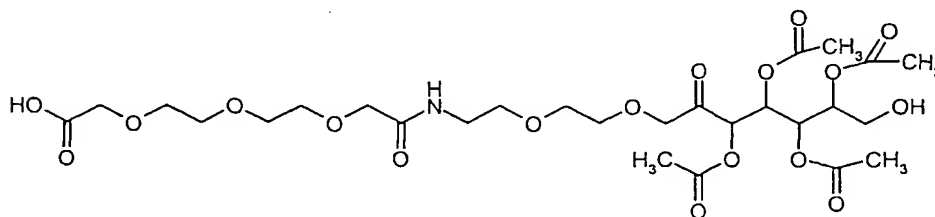
2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure (2-{2-[(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl]-methoxy}-ethoxy)-ethyl)-amid (22)

- 22 wird analog zu 18 ausgehend von 100 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on, 122 mg {2-[2-(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexanoylamino)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure 20, 93 µl Diisopropylcarbodiimid, 65 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid und 1 ml Acetonitril hergestellt. Man erhält 22 :  
 $C_{37}H_{45}F_2N_3O_{11}$  (745.78) MS (ESI) 746 (M + H)

- Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl}-5-hydroxy-pentyl ester (23)



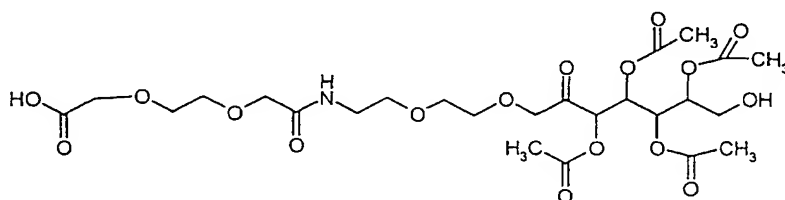
- Eine Suspension aus 1.12 g Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-{2-[2-(2-azido-ethoxy)-ethoxy]-acetyl}-5-hydroxy-pentylester und 1.0 g Raney-Nickel in 100 ml Ethanol werden in einer Hydrierapparatur unter Wasserstoffatmosphäre 4 h geschüttelt. Die Reaktionslösung wird filtriert und eingeeengt. Der Rückstand enthält 23 :  
 $C_{20}H_{33}NO_{12}$  (479.49) MS (ESI) 480 (M + H)



{2-[2-({2-[2-(3,4,5,6-Tetraacetoxy-7-hydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (24)

- Eine Lösung aus 500 mg Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl}-5-hydroxy-pentylester 23, 1.15 g [2-(2-Carboxymethoxy-ethoxy)-ethoxy]-essigsäure, 400 µl Diisopropylcarbodiimid, 288 mg Hydroxybenzotriazol in 20 ml Methylenchlorid wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.
- 10 Man erhält 24 :  $C_{28}H_{45}NO_{18}$  (683.67) MS (ESI) 684 (M + H)

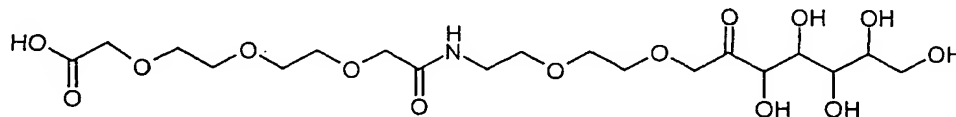
[2-({2-[2-(3,4,5,6-Tetraacetoxy-7-hydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-essigsäure (25)



- 15 25 wird analog zu 24 ausgehend von 500 mg Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-{2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl}-5-hydroxy-pentylester 23, 927 mg (2-Carboxymethoxy-ethoxy)-essigsäure, 400 µl Diisopropylcarbodiimid, 288 mg Hydroxybenzotriazol in 20 ml Methylenchlorid hergestellt. Man erhält 25 :  $C_{26}H_{41}NO_{17}$  (639.61) MS (ESI) 640 (M + H)

20

{2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (26)

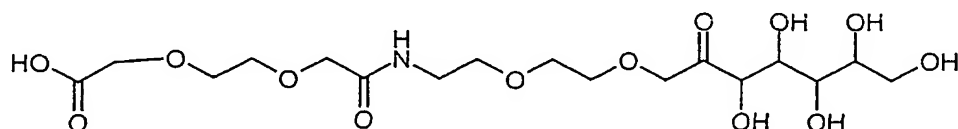


- Eine Lösung von 200 mg {2-[2-({2-[2-(3,4,5,6-Tetraacetoxy-7-hydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (24) in 5

ml Methanol wird bei Raumtemperatur mit 100  $\mu$ L einer 5.4 M Natriummethanolatlösung in Methanol versetzt und 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 g Amberlite IR 120 versetzt, 10 min gerührt, filtriert, eingengt und man erhält 26 :

- 5  $C_{20}H_{37}NO_{14}$  (515.52) MS (ESI) 516 (M + H)

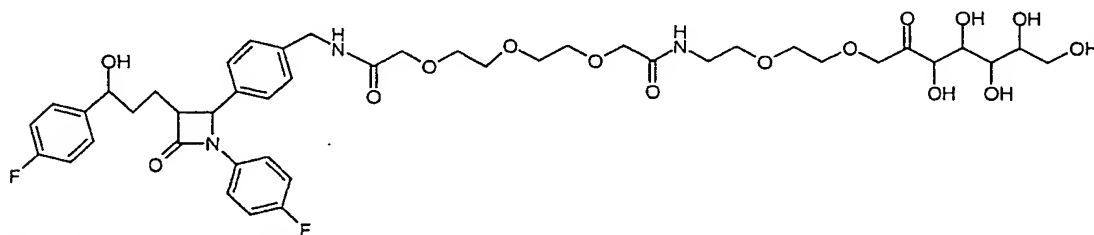
[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-acetic acid (27)



- 10 27 wird analog 26 ausgehend von 200 mg 25 hergestellt. Man erhält 27 :  
 $C_{26}H_{41}N_1O_{17}$  (471.46) MS (ESI) 472 (M + H)

#### Beispiel XI

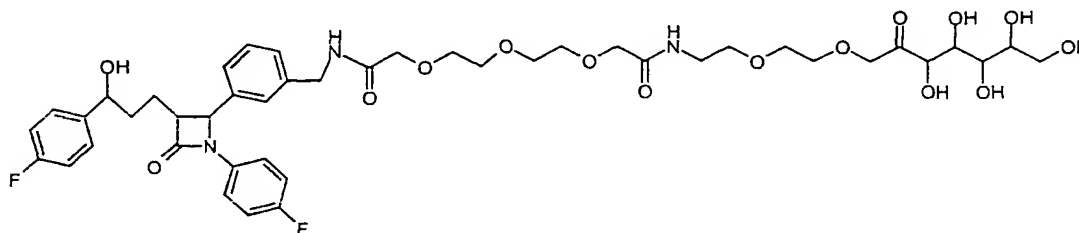
- 15 N-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-{2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid (28)



- 28 wird analog zu 18 ausgehend von 62 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on, 76 mg {2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure 17, 57  $\mu$ l Diisopropylcarbodiimid, 40 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid hergestellt. Man erhält 19:  
 $C_{45}H_{59}F_2N_3O_{14}$  (919.98) MS (ESI) 920 (M + H)

## Beispiel XII

N-(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-[2-{2-({2-[2-(3,4,5,6,7-pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid (29)

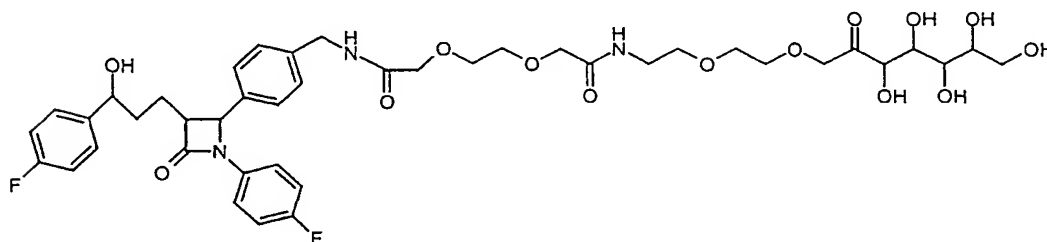


29 wird analog zu 18 ausgehend von 62 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on 15 , 76 mg {2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure 26 , 57 µl Diisopropylcarbodiimid, 40 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid hergestellt. Man erhält 29 :  
 $C_{45}H_{59}F_2N_3O_{14}$  ( 919.98) MS (ESI) 920 (M + H)

## Beispiel XIII

15

N-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-[2-{2-({2-[2-(3,4,5,6,7-pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl}-methoxy)-ethoxy]-acetamid (30)



30 wird analog zu 18 ausgehend von 68 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on, 76 mg {2-({2-[2-



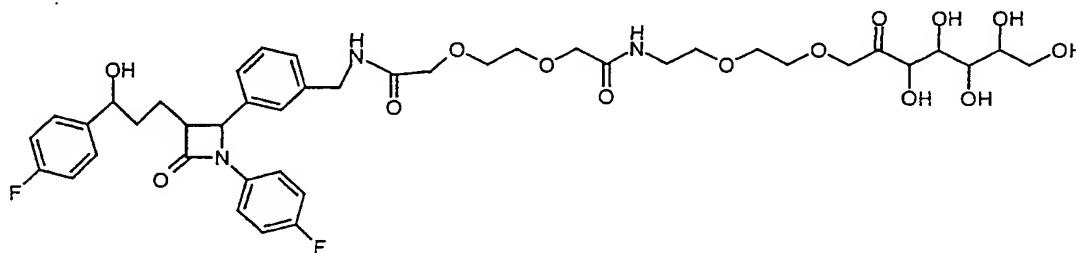
(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl]-methoxy)-ethoxy]-essigsäure (27), 62 µl Diisopropylcarbodiimid, 44 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid hergestellt. Man erhält 30:  $C_{43}H_{55}F_2N_3O_{14}$  (875.93) MS (ESI) 876 (M + H)

5

## Beispiel XIV

N-(3-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-[2-({2-[2-(3,4,5,6,7-pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl]-methoxy)-ethoxy]-acetamid (31)

10



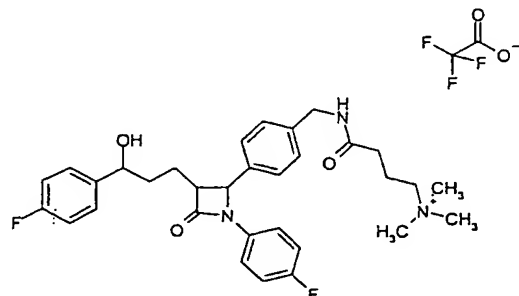
31 wird analog zu 18 ausgehend von 68 mg 4-(3-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (15), 76 mg [2-({2-[2-(3,4,5,6,7-Pentahydroxy-2-oxo-heptyloxy)-ethoxy]-ethylcarbamoyl]-methoxy)-ethoxy]-essigsäure (27), 62 µl Diisopropylcarbodiimid, 44 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid hergestellt. Man erhält 31:  $C_{43}H_{55}F_2N_3O_{14}$  (875.93) MS (ESI) 876 (M + H)

15

## Beispiel XV

[3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-propyl]-trimethyl-ammonium; trifluoracetat (32)

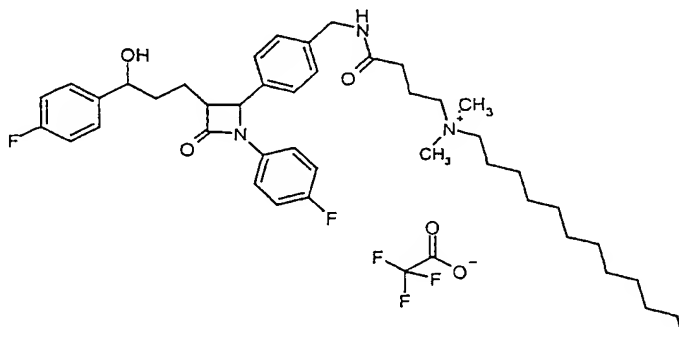
20



91 mg (3-Carboxy-propyl)-trimethyl-ammonium chlorid werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. Nacheinander werden 0,055 ml N-Methylmorpholin, 210 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluorphenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on, 77 mg N-Hydroxy-Benzotriazol und 96 mg 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen, gerührt und im Vakuum eingeeengt. Dieser Rückstand wird mehrmals in Aceton verrührt und die Suspensionen filtriert. Die vereinigten Filtrate werden eingeeengt und chromatographisch gereinigt (RP18; Acetonitril/Wasser 1 / 2 mit 0.1% Trifluoressigsäure). Man erhält [3-(4-{1-(4-Fluorphenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbonyl)-propyl]-trimethyl-ammonium; trifluoracetat mit dem Molekulargewicht 550,67 (C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; Kation); MS (ESI): 551.24 (M+H<sup>+</sup>).

## 15

### Beispiel XVI



Dodecyl-[3-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-propyl]-dimethyl-ammonium; trifluoracetat (33)

## 20

Die Verbindung des Beispiels XVI wird wie die des Beispiels XV gewonnen mit dem Unterschied, dass statt (3-Carboxy-propyl)-trimethyl-ammonium chlorid das (3-Carboxy-propyl)-dodecyl-dimethyl-ammonium chlorid eingesetzt wird. Man erhält Dodecyl-[3-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-

25 azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-propyl)-dimethyl-ammonium trifluoracetat mit dem

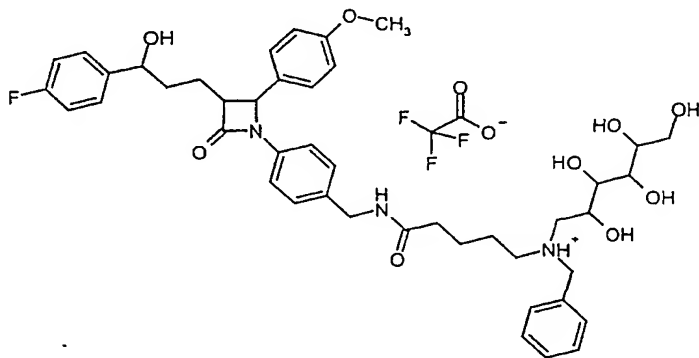
Molekulargewicht von 703,96 ( $C_{43}H_{59}F_2N_3O_3$ ; Kation); MS (ESI): 704.70 ( $M+H^+$ ).

### Beispiel XVII

- 5 Dodecyl-[10-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-decyl]-dimethyl-ammonium trifluoracetat (34)

Die Verbindung des Beispiels XVII wird wie die des Beispiels XV gewonnen mit dem Unterschied, dass statt (3-Carboxy-propyl)-trimethyl-ammonium chlorid das (10-  
 10 Carboxy-decyl)-dodecyl-dimethyl-ammonium chlorid eingesetzt wird. Man erhält Dodecyl-[10-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-decyl]-dimethyl-ammonium trifluoracetat mit dem Molekulargewicht von 803,16 ( $C_{50}H_{74}F_2N_3O_3$ ; Kation); MS (ESI): 803.77 ( $M^+$ ).

### 15 Beispiel XVIII



- Benzy-(4-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-butyl)-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium;  
 20 trifluoracetat (35)

a) 5-[Benzy-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäuremethylester (36)

1,37 g 6-Benzylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentanol werden bei Raumtemperatur in 30 ml trockenem Dimethylformamid suspendiert, mit 1,45 g Kaliumcarbonat, 0,83 g Kaliumjodid und 0,86 ml 5-Bromvaleriansäuremethylester versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am folgenden Tag wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und zur Reinigung einer Chromatographie unterworfen (Kieselgel; Essigsäureethylester/Methanol/Wasser 5/1/0,1). Man erhält 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäuremethylester mit dem Molekulargewicht 385,46 ( $C_{19}H_{31}NO_7$ ); MS (ESI): 386.33 ( $M+H^+$ ).

10 b) 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure (37)

0,46 g 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäuremethylester werden bei Raumtemperatur in einer Mischung aus 5 ml Ethanol und 5 ml Wasser gelöst, mit 0,4 g Kaliumhydroxid versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Danach wird die abgekühlte Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Salzsäure neutralisiert und erneut eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Ethanol suspendiert; die Suspension filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhält 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure mit dem Molekulargewicht 371,43 ( $C_{18}H_{29}NO_7$ ); MS (ESI): 372.2 ( $M+H^+$ ).

20

c) 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (38)

27 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden mit 13,6 g tert-Butyl-Dimethylsilylchlorid und 10,2 g Imidazol in 36 ml Dimethylformamid gelöst und 90 min. bei 60°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on mit dem Molekulargewicht 471,65 ( $C_{26}H_{34}FNO_4Si$ ); MS (ESI): 340.28 ( $MH^+ - HOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ ).

30

d) 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (39)

16,2 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 350 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 19,8 ml Hünig Base und mit 10,14 g 4-[(4-Methoxy-phenylimino)-methyl]-benzonitril versetzt und auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zur gekühlten Lösung fügt man 8,52 ml Trimethylsilyltriflat hinzu und rührt 30 min. bei  $-10^{\circ}\text{C}$ . Die Lösung wird nun auf  $-30^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, und es werden 44 ml Titan-tetrachloridlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei  $-30$  bis  $40^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach lässt man die Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht die Reaktionslösung nacheinander mit 200 ml 2N Schwefelsäure, 300 ml 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung und ges. Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 3/1 gereinigt. Man erhält 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 707,93 ( $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{FN}_3\text{O}_5\text{Si}$ ); MS (ESI): 590.51 ( $\text{MH}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$ ).  
e) 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (40)

13,2 g 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril werden in 380 ml Methyl-tert.-Butylether gelöst, mit 18,6 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid und 1,86 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion fügt man 10 ml Essigsäure zu, engt die Reaktionsmischung im Vakuum ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester 50/1. Man erhält 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril mit dem Molekulargewicht 544,75 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Si}$ ); MS (ESI): 545.56 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

f) 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (41)

3,5 g 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril werden in 65 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit  
5 0,74 ml Essigsäure und 8,03 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4,82 ml der Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung nachgegeben und weitere 3 h bei  
10 Rückflusstemperatur gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 2/1 gereinigt. Man erhält 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril mit dem  
Molekulargewicht 430,48 ( $C_{26}H_{23}FN_2O_3$ ); MS (ESI): 431.24 ( $M+H^+$ ).

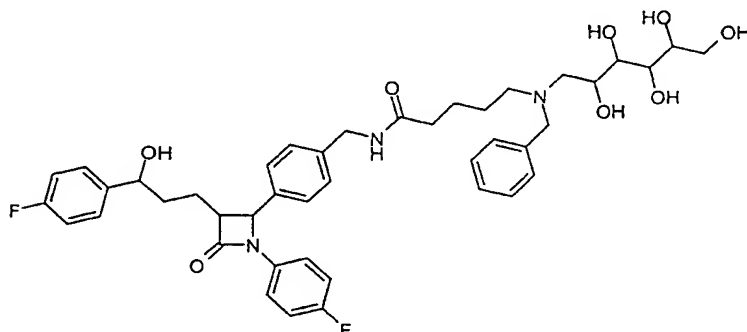
15 g) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (42)

1,22 g 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril werden in 90 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml konz.  
20 Ammoniaklösung und einem Überschuß Raney-Nickel versetzt und 8 h bei 60°C und einem Druck von 10 bar Wasserstoff gerührt. Die Reaktionsmischung kühlt über Nacht auf Raumtemperatur ab; anderntags wird vom Katalysator abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Lösung 10/1/0.1 gereinigt. Man erhält 1-(4-  
25 Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on mit dem Molekulargewicht 434,51 ( $C_{26}H_{27}FN_2O_3$ ); MS (ESI): 418.2 ( $MH^+ - NH_3$ ).

h) Benzyl-(4-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-butyl)-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium; trifluoracetat (35)

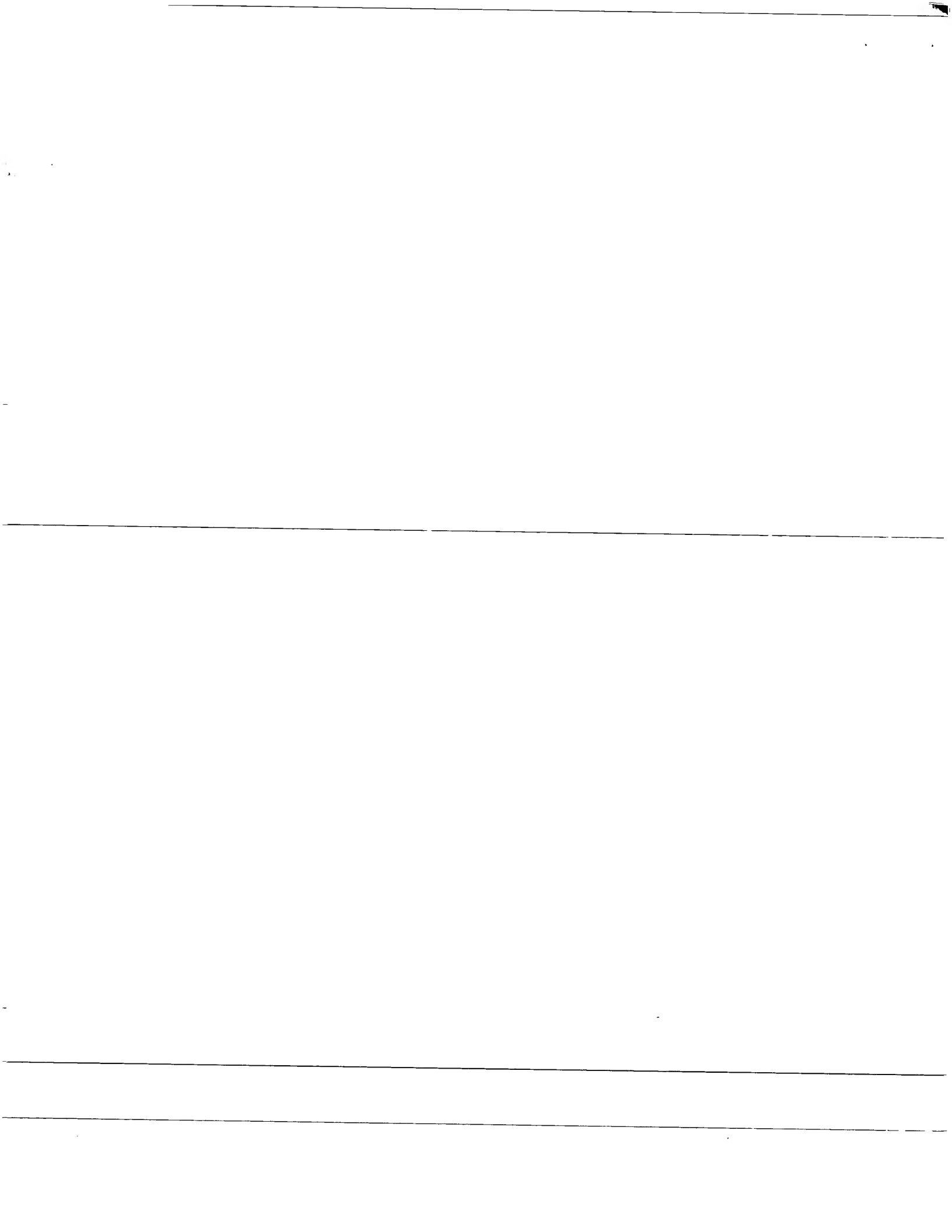
100 mg 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure und 110 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on werden bei Raumtemperatur in 2 ml trockenem Dimethylformamid gelöst, mit 42 mg N-Hydroxy-Benzotriazol und 52 mg 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anderntags wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und zur Reinigung über RP18 mit Acetonitril/Wasser mit 0,1% Trifluoressigsäure chromatographiert. Man erhält Benzyl-(4-{4-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-butyl)-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium; trifluoracetat mit dem Molekulargewicht 787,93 ( $C_{44}H_{54}FN_3O_9$ ; Kation); MS (ESI): 788.70 ( $M+H^+$ ).

#### Beispiel XIX



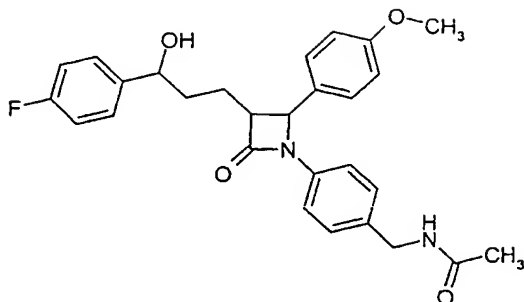
15 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid (43)

Die Verbindung des Beispiels XIX wird ausgehend von 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure und 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on analog der Verbindung des Beispiels XVIII hergestellt. Man erhält 5-[Benzyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentansäure 4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylamid mit dem Molekulargewicht 775,89 ( $C_{43}H_{51}F_2N_3O_8$ ); MS (ESI): 776.4 ( $M+H^+$ ).





## Beispiel XX



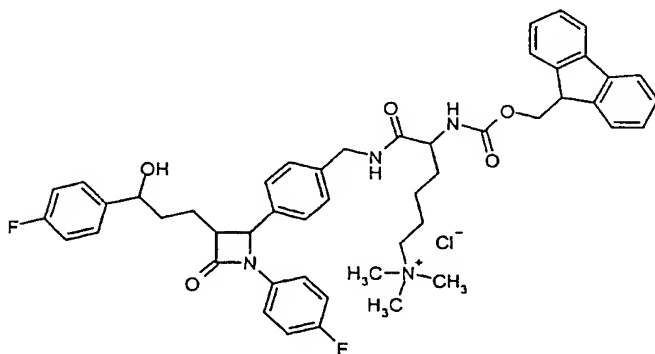
N-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-acetamid (44)

5

Die Verbindung des Beispiels XX wird hergestellt, indem Essigsäure analog dem Beispiel XVIII mit 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on umgesetzt wird. Man erhält N-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzyl}-acetamid mit dem Molekulargewicht 476,55 ( $C_{28}H_{29}FN_2O_4$ ); MS (ESI): 477.22 ( $M+H^+$ ).

10

## Beispiel XXI



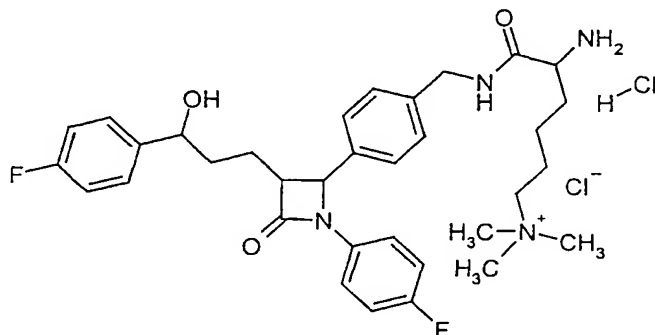
15

[5-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-trimethylammonium; chlorid (45)

Die Verbindung des Beispiels XXI wird erhalten analog der Vorgehensweise bei Beispiel XIX, indem 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on mit [5-Carboxy-5-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-pentyl]-trimethyl-ammonium chlorid umgesetzt wird. Man erhält [5-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-trimethyl-ammonium; chlorid mit dem Molekulargewicht 815,99 ( $C_{49}H_{53}F_2N_4O_5$ ; Kation); MS (ESI): 815.81 ( $M^+$ ).

#### 10 Beispiel XXII

[5-Amino-5-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-pentyl]-trimethyl-ammonium chlorid hydrochlorid (46)

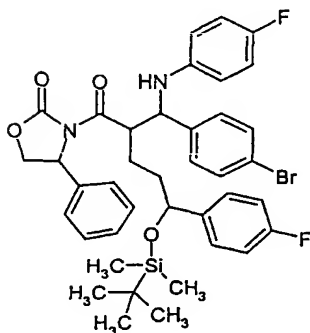


- 15 110 mg der Verbindung des Beispiels XXI werden in 2 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 0,1 ml Piperidin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Ende der Reaktion im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser verrührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, und das Filtrat wird mit 2 N Salzsäure angesäuert. Die Mischung wird im
- 20 Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan suspendiert; die organische Phase wird abdekantiert, der Rückstand wird in Methanol aufgenommen, im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält [5-Amino-5-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-
- 25 ammonium chlorid hydrochlorid mit dem Molekulargewicht 593,74

Kation); MS (ESI): 593.37 ( $M^+$ ).

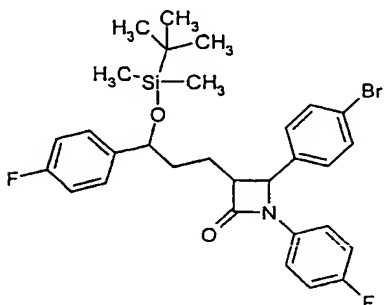
3-[2-[(4-Brom-phenyl)-(4-fluor-phenylamino)-methyl]-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (47)

5



- In 40 ml absolutem Dichlormethan werden 4,4 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on gelöst. Es werden 5,2 g (4-Brom-benzylidene)-(4-fluor-phenyl)-amin und 8,6 ml Ethyl-diisopropyl-amin zugegeben, bevor die Lösung auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt wird. Dann werden 2,94 ml Trimethylsilylchlorid zugetropft, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung unter  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Nun wird eine halbe Stunde bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann wird die Reaktionslösung auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  heruntergekühlt und es werden 1,2 ml Titan-tetrachlorid zugetropft, wobei die Temperatur zwischen  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Man erhält eine schwarze Reaktionslösung, die noch 3 h lang bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt wird, bevor man sie auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  kommen läßt. Nun werden in der angegebenen Reihenfolge, in 10 minütigem Abstand, unter Rühren 10 ml Eisessig, 100 ml 7 prozentige, wässrige Weinsäurelösung und schließlich 100 ml 20 prozentige, wässrige Natriumhydrogensulfit-Lösung zugegeben. Dann wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ; Ethylacetat / Heptan 1 : 4) gereinigt. Das Produkt wird als weiße Kristalle aus Diethylether / Pentan erhalten.  $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$  (749) MS (ESI):  $M^+$

4-(4-Brom-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-azetidin-2-on (48)



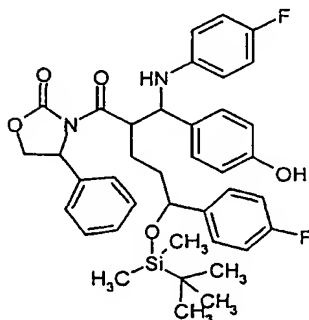
5

In 70 ml t-Butylmethylether werden 3,34 g 3-[2-[(4-Brom-phenyl)-(4-fluor-phenylamino)-methyl]-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on suspendiert. Dann werden 3,8 ml

Bis(trimethylsilyl)acetamid und 144 mg Tributylammoniumfluorid-trihydrat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, bevor 0,7 ml Eisessig zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; Ethylacetat / Heptan 1 : 4) gereinigt. Das Produkt wird als helles Öl erhalten. C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>BrF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Si (586) MS (ESI): M<sup>+</sup>-131

15

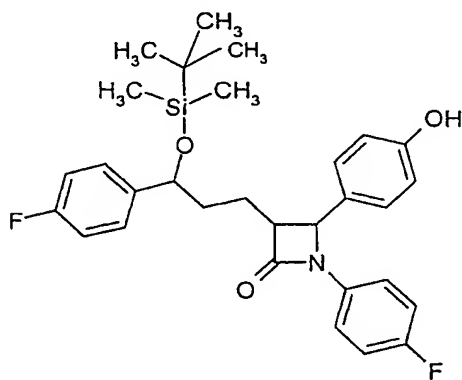
3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-2-[(4-fluor-phenylamino)-(4-hydroxy-phenyl)-methyl]-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (49)



In 80 ml absolutem Dichlormethan werden 10 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on gelöst. Es werden 9,12 g 4-

[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-phenol und 19,6 ml Ethyl-diisopropyl-amin zugegeben, bevor die Lösung auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt wird. Dann werden 6,7 ml Trimethylsilylchlorid zugetropft, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung unter  $-5^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Nun wird eine halbe Stunde bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann wird die  
5 Reaktionslösung auf  $-30^{\circ}\text{C}$  heruntergekühlt und es werden 2,7 ml Titan-tetrachlorid zugetropft, wobei die Temperatur zwischen  $-30^{\circ}\text{C}$  und  $-15^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Man erhält eine schwarze Reaktionslösung, die noch 3 h lang bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gerührt wird, bevor man sie auf  $0^{\circ}\text{C}$  kommen läßt. Nun werden in der angegebenen Reihenfolge, in 10 minütigem Abstand, unter Rühren 6 ml Eisessig, 60 ml 7 prozentige, wässrige  
10 Weinsäurelösung und schließlich 100 ml 20 prozentige, wässrige Natriumhydrogensulfit-Lösung zugegeben. Dann wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase wird einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie  
15 ( $\text{SiO}_2$ ; Ethylacetat / Heptan 1 : 4) gereinigt. Das Produkt wird als weiße Kristalle aus Diethylether / Pentan erhalten.  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$  (686) MS (ESI):  $\text{M}^+$ -241

3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on (50)

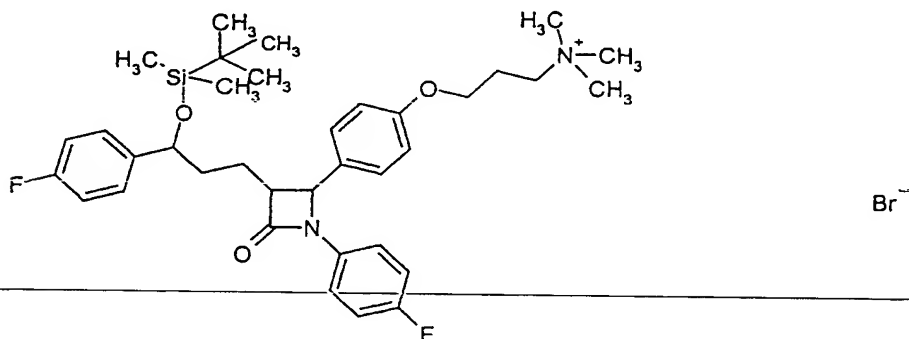


20

In 60 ml t-Butylmethylether werden 2,63 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-2-[(4-fluor-phenylamino)-(4-hydroxy-phenyl)-methyl]-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on suspendiert. Dann werden 3,22 ml Bis(trimethylsilyl)acetamid und 122 mg Tributylammoniumfluorid-trihydrat zugegeben. Das Reaktionsgemisch  
25 wird bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt, bevor 0,6 ml Eisessig zugegeben werden.

Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>; Ethylacetat / Heptan 1 : 4) gereinigt. Das Produkt wird als helle Kristalle erhalten. C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Si (523) MS (ESI): M<sup>+</sup>-131

- 5 [3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-propyl]-trimethyl-ammonium Bromid (51)

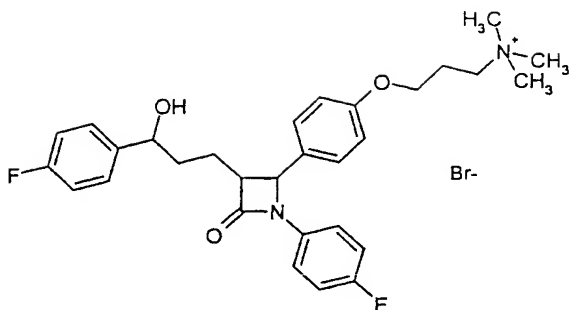


- In 4 ml absolutem Acetonitril werden 210 mg 3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst.
- 10 Dann werden 170 mg KF·Alumina (1,15 mol / 100 g) und 200 mg (3-Brompropyl)-trimethylammonium Bromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Am Rotationsverdampfer wird die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand über eine 5 g SiO<sub>2</sub>-Kartusche gereinigt (Dichlormethan / Methanol 5 : 1). Das Produkt wird als Öl erhalten.
- 15 C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si (703) MS (ESI): M<sup>+</sup>-80

#### Beispiel XXIII

- 20 [3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-propyl]-trimethyl-ammonium Bromid (52)

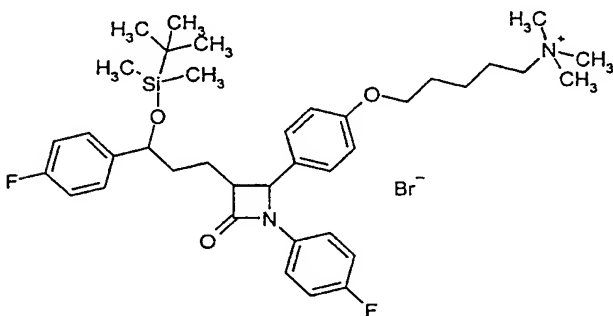
45



In 10 ml Methanol werden 180 mg 3-{4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy}-propyl)-trimethyl-ammonium Bromid gelöst. Dann wird 1 ml einer 0,1 M wässrigen HCl

- 5 Lösung zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Mit verdünnter, wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung wird neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über eine 10 g SiO<sub>2</sub>-Kartusche gereinigt (Dichlormethan / Methanol 5 : 1). Das Produkt wird als
- 10 hygroskopischer Feststoff erhalten. C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (589) MS (ESI): M<sup>+</sup>-80

[5-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-pentyl]-trimethyl-ammonium Bromid (53)



15

In 3 ml absolutem Acetonitril werden 370 mg 3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 300 mg KF·Alumina (1,15 mol / 100 g) und 375 mg (3-Brompentyl)-trimethylammonium Bromid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei

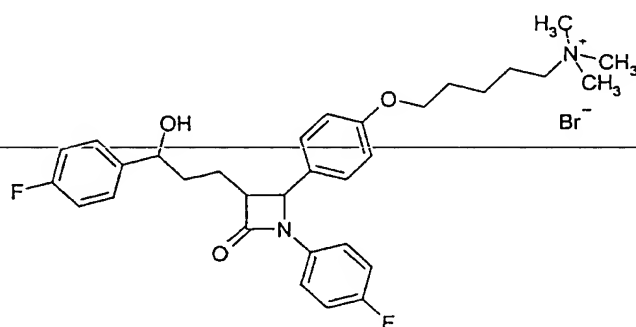
20 Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Am Rotationsverdampfer wird die

Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand über eine 5 g SiO<sub>2</sub>-Kartusche gereinigt (Dichlormethan / Methanol 4 : 1). Das Produkt wird als Öl erhalten.

C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si (731) MS (ESI): M<sup>+</sup>-80

## 5 Beispiel XXIV

[5-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-pentyl]-trimethyl-ammonium Bromid (54)



10

In 20 ml Methanol werden 548 mg [5-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-(isopropyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-pentyl]-trimethyl-ammonium Bromid gelöst. Dann wird 1 ml einer 0,1 M wässrigen HCl Lösung zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht

15

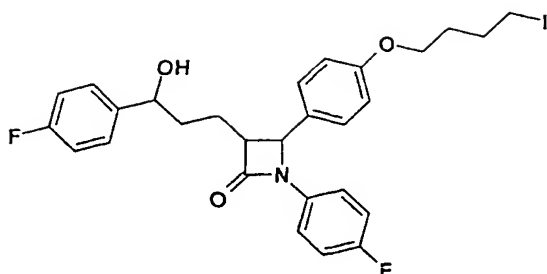
gerührt. Mit verdünnter, wässriger Natriumhydrogencarbonat Lösung wird neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über eine 10 g SiO<sub>2</sub>-Kartusche gereinigt (Dichlormethan / Methanol 5 : 1). Das Produkt wird als hygroskopischer Feststoff erhalten. C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (617) MS (ESI): M<sup>+</sup>-80

20

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(4-iod-butoxy)-phenyl]-azetidin-2-on (55)



47



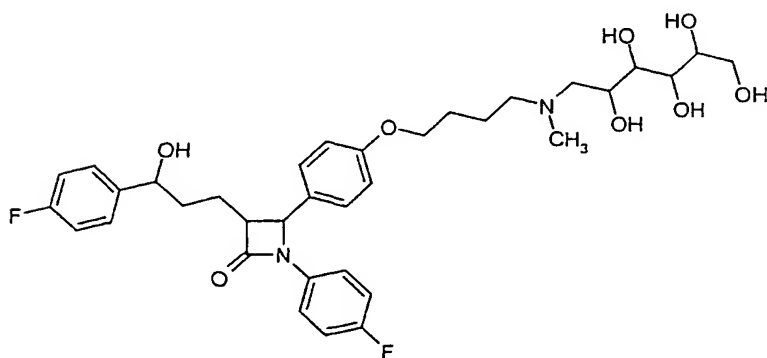
In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 100 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-iodobutoxy)-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann  
 5 werden 80 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,2 ml Diiodbutan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über eine SiO<sub>2</sub>-Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>INO<sub>3</sub> (591) MS (ESI): M<sup>+</sup>-18

10

Beispiel XXV

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{4-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-butoxy}-phenyl)-azetidin-2-on (56)

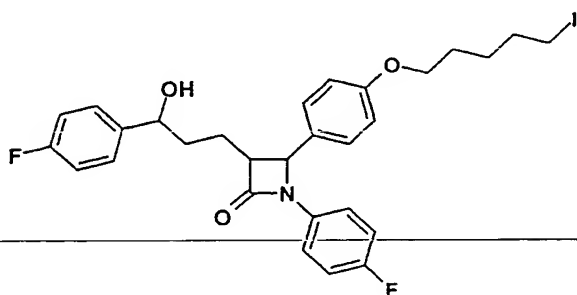
15



In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 100 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(4-iod-butoxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann  
 20 werden 132 mg 6-Methylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentanol zugegeben und die Reaktionslösung wird bei 50 °C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am

Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt (89 mg) wird als Öl erhalten.  $C_{35}H_{44}F_2N_2O_8$  (658) MS (ESI):  $M^+$

- 5 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(5-iod-pentyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on (57)

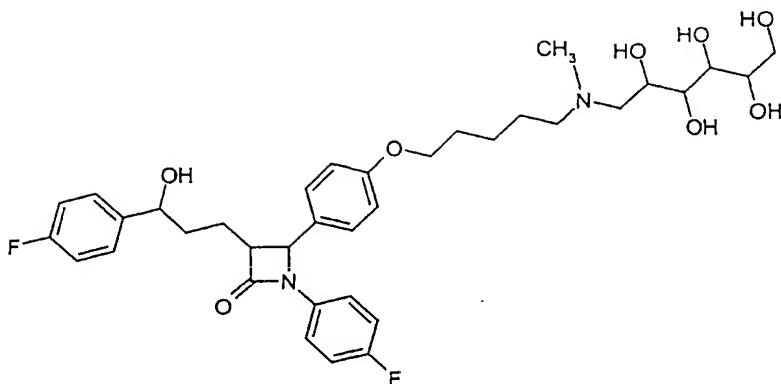


- 10 In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 120 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,33 ml Diiodpentan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der
- 15 Rückstand über eine  $SiO_2$ -Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten.  $C_{29}H_{30}F_2INO_3$  (605) MS (ESI):  $M^+ - 18$

#### Beispiel XXVI

- 20 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{5-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-pentyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (58)

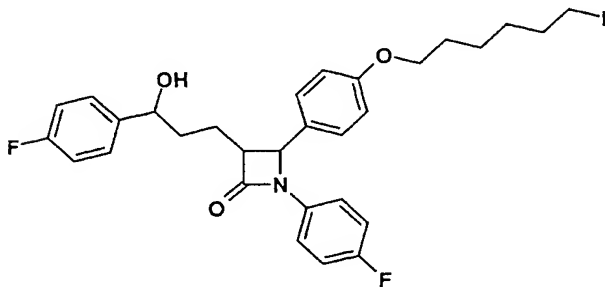
49



In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 170 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(5-iod-pentyloxy)- phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 220 mg 6-Methylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentanol zugegeben und die

- 5 Reaktionslösung wird bei 50°C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten.  $C_{36}H_{46}F_2N_2O_8$  (672) MS (ESI):  $M^+$

- 10 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(6-iod-hexyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on (59)



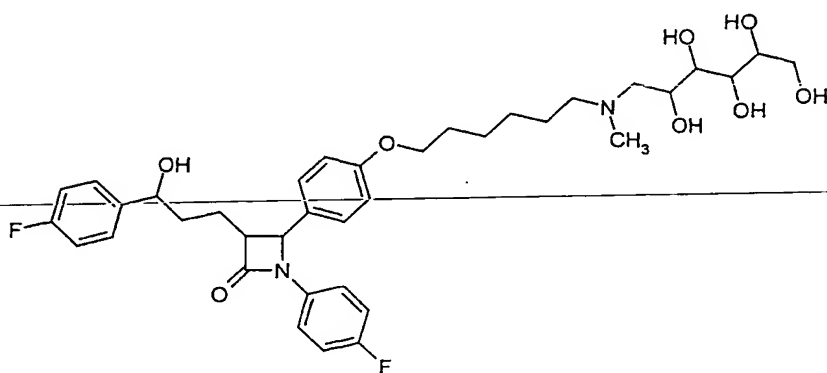
- 15 In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 100 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 80 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,25 ml Diiodhexan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über

eine SiO<sub>2</sub>-Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>INO<sub>3</sub> (619) MS (ESI): M<sup>+</sup>-18

### Beispiel XXVII

5

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{6-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-hexyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (60)

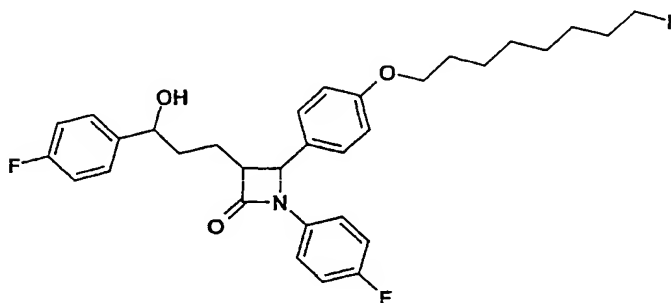


10

In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 136 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(6-iod-hexyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 172 mg 6-Methylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentanol zugegeben und die Reaktionslösung wird bei 50 °C 2,5 h lang gerührt. Nach dem Einengen am

15 Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (686) MS (ESI): M<sup>+</sup>

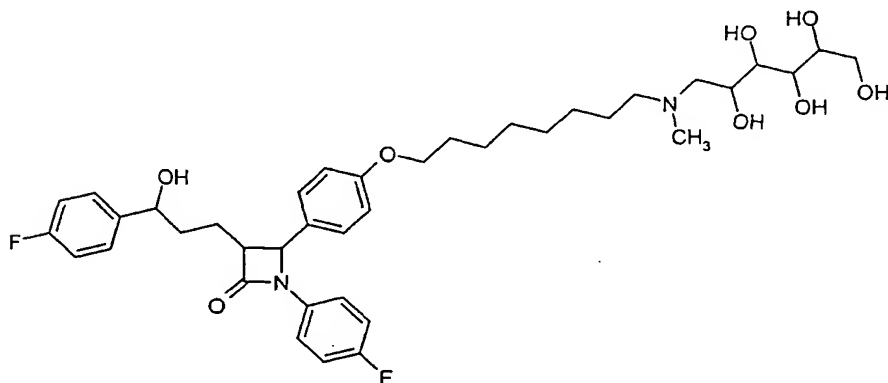
1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(8-iod-octyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on (61)



In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-  
 5 fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann  
 werden 120 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,44 ml Diiodoctan zugegeben. Die  
 Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen  
 am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über  
 eine SiO<sub>2</sub>-Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt  
 10 wird als Öl erhalten. C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>INO<sub>3</sub> (647) MS (ESI): M<sup>+</sup>-18

#### Beispiel XXVIII

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-{8-[methyl-(2,3,4,5,6-  
 15 pentahydroxy-hexyl)-amino]-octyloxy}-phenyl]-azetidin-2-on (62)

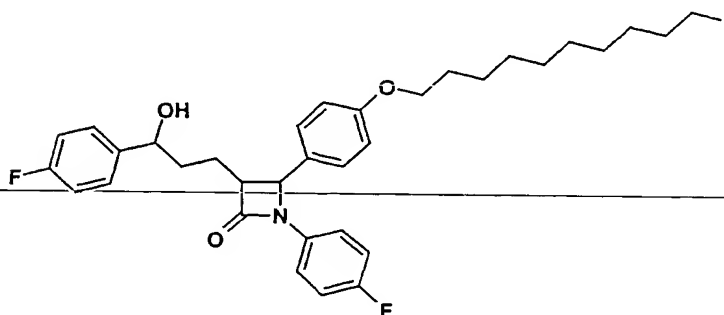


In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-  
 phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(8-iod-octyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann  
 werden 180 mg 6-Methylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentanol zugegeben und die

Reaktionslösung wird bei 50 °C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten.  $C_{39}H_{52}F_2N_2O_8$  (714) MS (ESI):  $M^+$

5

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(10-iod-decyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on (63)



10

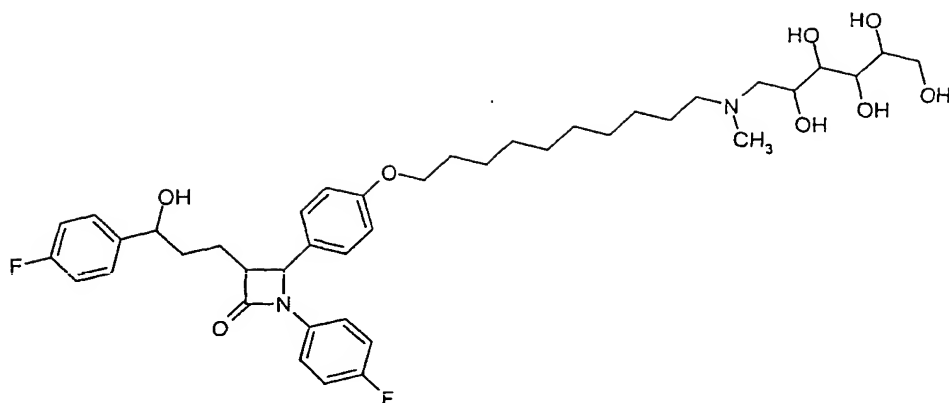
In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 120 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 865 mg Diioddecan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über eine  $SiO_2$ -Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten.  $C_{34}H_{40}F_2INO_3$  (675) MS (ESI):  $M^+-18$

15

#### Beispiel XXIX

20

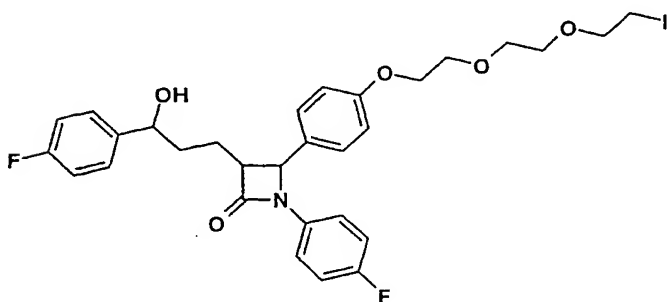
1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{10-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-decyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (64)



In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 170 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(10-iod-decyloxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 200 mg 6-Methylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentanol zugegeben und die

- 5 Reaktionslösung wird bei 50 °C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten.  $C_{41}H_{56}F_2N_2O_8$  (742) MS (ESI):  $M^+$

- 10 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{2-[2-(2-iod-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-phenyl)-azetidin-2-on (65)



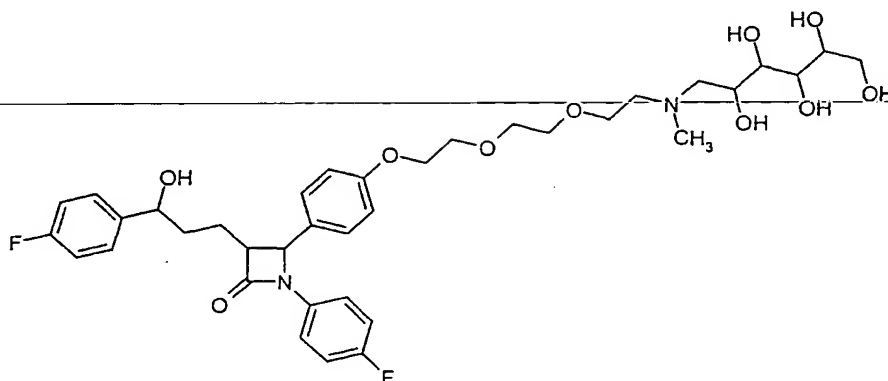
- 15 In 10 ml absolutem Dimethylformamid werden 150 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 120 mg gepulvertes Kaliumcarbonat und 0,4 ml 1,2-bis(Diiodethoxy)ethan zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über eine SiO<sub>2</sub>-Kartusche (n-Heptan; n-Heptan / Ethylacetat 4 : 1) gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>INO<sub>5</sub> (651) MS (ESI): M<sup>+</sup>-18

## 5 Beispiel XXX

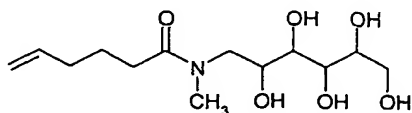
1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-{4-[2-(2-[2-[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy]-phenyl}-azetidin-2-on (66)

10



In 5 ml absolutem Dimethylformamid werden 230 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-{4-[2-[2-(2-iod-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-phenyl}-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 280 mg 6-Methylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentanol zugegeben und die Reaktionslösung wird bei 50 °C 2 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer unter Ölpumpenvakuum bei 40 °C wird der Rückstand über präparative HPLC gereinigt. Das Produkt wird als Öl erhalten. C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (718) MS (ESI): M<sup>+</sup>

## 20 Hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (67)

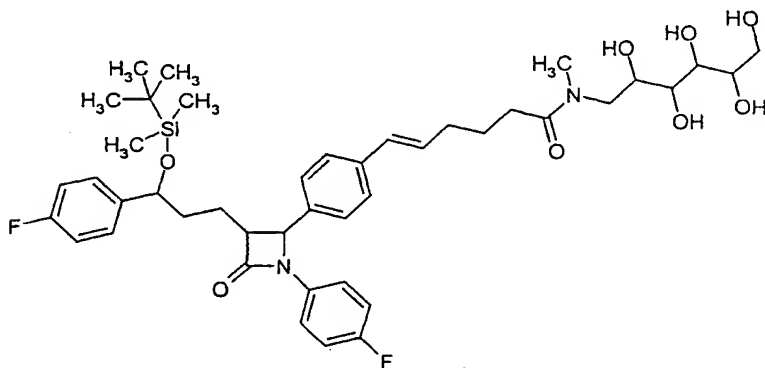




In 3 ml absolutem Methyldichlorid werden 1,11 g 5-Hexensäure gelöst. Dann werden 1,4 ml Thionylchlorid zugetropft. Bei Raumtemperatur wird 3 h lang gerührt und danach am Rotationsverdampfer eingeeengt. In 5 ml absolutem Methyldichlorid werden 1,09 g 6-Methylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentanol suspendiert. Nach Zutropfen von in 3 ml absolutem Methyldichlorid gelöstem 5-Hexensäurechlorid wird 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird vom Reaktionsprodukt abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt und das ölige Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.  $C_{13}H_{25}NO_6$  (291) MS (ESI):  $M^+$

10

6-{4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenyl}-hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (68)



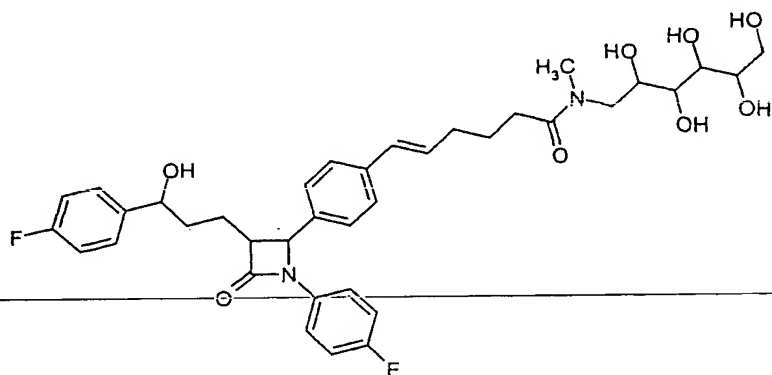
15

In 300  $\mu$ l Triethylamin werden 110 mg 4-(4-Brom-phenyl)-3-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-azetidin-2-on und 136 mg Hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid in einem ausgeglühten, geschlossenen Röhrchen unter Argon vorgelegt. Nach Zugabe von 6 mg Palladiumacetat und 14 mg Triphenylphosphin wird bei 100 °C 4 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann in Dichlormethan aufgenommen, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Reinigung des Rückstandes über eine  $SiO_2$ -Kartusche (Dichlormethan / Methanol 20 : 1 – 5 : 1) ergibt das Produkt.  $C_{43}H_{58}F_2N_2O_8Si$  (796)

20

## Beispiel XXXI

6-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenyl)-hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (69)



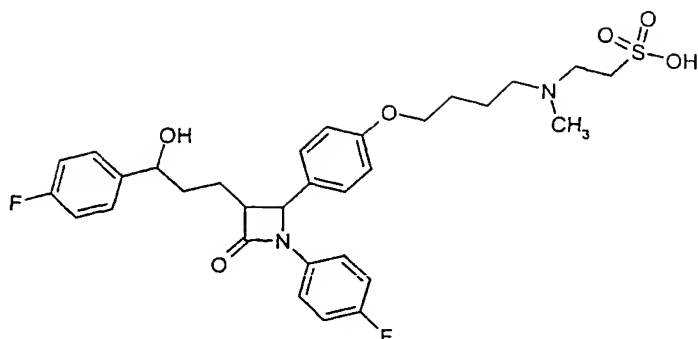
In 6 ml Methanol werden 70 mg 6-{4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenyl}-hex-5-ensäure-methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid gelöst. Dann werden 0,1 N HCl<sub>(aq)</sub> zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Danach wird mit 1 N Natronlauge neutralisiert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan verrührt, filtriert und die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält das Produkt nach Reinigung über präparative HPLC:

C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (682) MS (ESI): M<sup>+</sup>-18

## Beispiel XXXII

2-[[4-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)-butyl]-methyl-amino}-ethansulfonsäure (70)

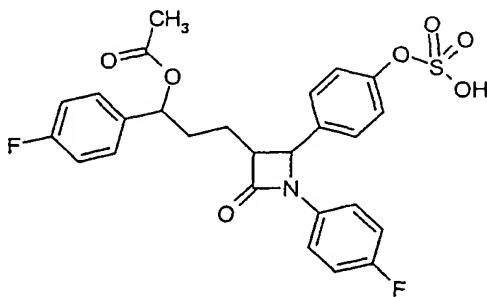
57



- In 3 ml Methanol werden 64,5 mg 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-[4-(4-iod-butoxy)-phenyl]-azetidin-2-on gelöst. Dann werden 60,7 mg 2-Methylamino-ethansulfonsäure in 1 ml Wasser gelöst und 30,4 mg Kaliumcarbonat
- 5 zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei 50 °C 8 h lang gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer bei 40 °C wird der Rückstand über eine Reverse-Phase Kartusche (Methanol) gegeben. Das erhaltene Rohprodukt wird in heißem Methanol gelöst. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag wird abfiltriert und die Mutterlauge wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Produkt wird als Öl
- 10 erhalten.  $C_{31}H_{36}F_2N_2O_6S$  (602) MS (ESI):  $M^+ - 18$

## Beispiel XXXIII

- Essigsäure 1-(4-fluor-phenyl)-3-[1-(4-fluor-phenyl)-2-oxo-4-(4-sulfooxy-phenyl)-azetidin-3-yl]-propyl ester (71)
- 15



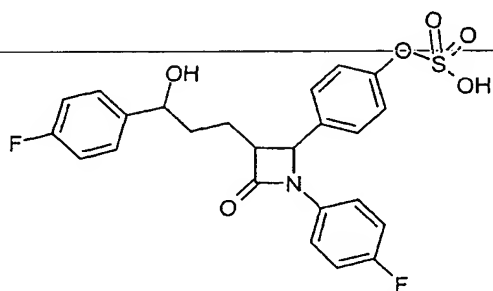
120 mg (0.27 mmol) Essigsäure 1-(4-fluor-phenyl)-3-[1-(4-fluor-phenyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-3-yl]-propyl ester werden in 3 ml Pyridin gelöst und 200 mg

Me<sub>3</sub>NSO<sub>3</sub>-Komplex (Aldrich) zugegeben. Die Suspension wird 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit 5 ml Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak (30/5/1) verdünnt und mit dem gleichen Laufmittelgemisch mit Flashchromatographie gereinigt. Man erhält das Produkt als amorphen Feststoff.

5 C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>7</sub>S (531.54) MS (ESI): M<sup>+</sup> = 532.2.

#### Beispiel XXXIV

10 Schwefelsäure mono-(4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenyl) ester (72)

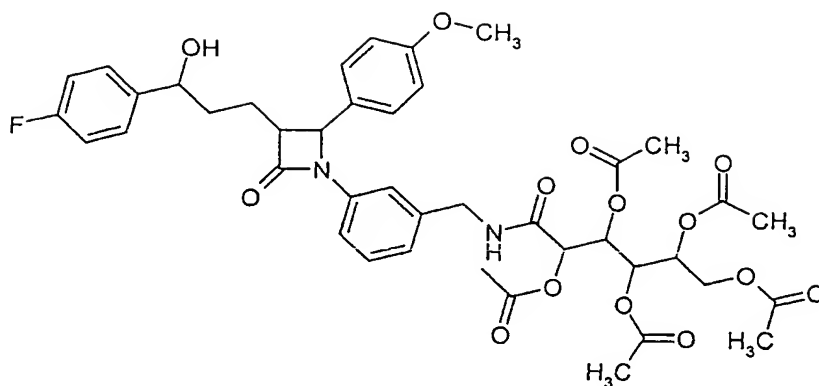


15 75 mg (0.14 mmol) Essigsäure 1-(4-fluor-phenyl)-3-[1-(4-fluor-phenyl)-2-oxo-4-(4-sulfooxy-phenyl)-azetidin-3-yl]-propyl ester werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 0.3 ml 1 N NaOMe/MeOH versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird mit methanolischer Salzsäure neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie gereinigt. Man erhält das Produkt als amorphen Feststoff.  
C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S (489.50) MS (ESI): M<sup>+</sup> = 490.2.

#### Beispiel XXXV

20

Essigsäure-2,3,4,5-tetraacetoxy-1-{3-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbonyl}-pentyl ester (73)



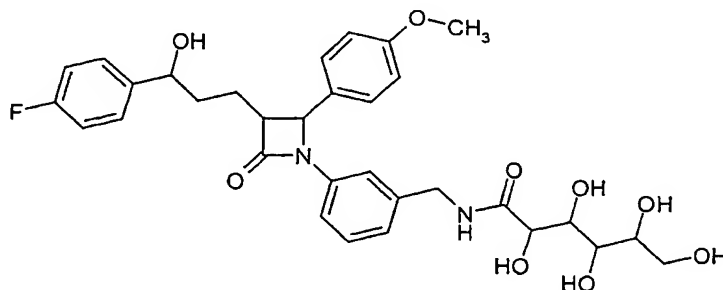
112 mg (0.24 mmol) 1-(3-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on werden in 5 ml Methylenchlorid und 0.5 ml Triethylamin gelöst. Bei 0 °C gibt man 0.5 g Essigsäure-2,3,4-triacetoxy-1-

5 (acetoxymethyl-chlorocarbonyl-methyl)-butylester zu und läßt auf Raumtemperatur auftauen. Nach 30 Minuten wird mit Ethylacetat verdünnt und dann über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Man erhält das Produkt als amorphen Feststoff:  $C_{42}H_{47}FN_2O_{14}$  (822.84) MS (ESI):  $M^+ = 823.3$ .

10

## Beispiel XXXVI

2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexansäure 3-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid (74)



15

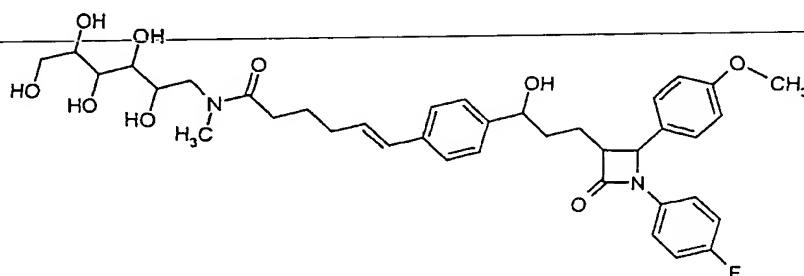
90 mg (109  $\mu$ mol) Essigsäure-2,3,4,5-tetraacetoxy-1-(3-[3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-

hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl]-pentyl ester werden in 7 ml Methanol gelöst und mit 0.5 ml 1 N NaOMe/MeOH versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird mit methanolischer Salzsäure neutralisiert und eingengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie gereinigt. Das

5 Produkt erhält man als amorphen Feststoff.  $C_{32}H_{37}FN_2O_9$  (612.66) MS (ESI):  $M^+ = 613.2$ .

### Beispiel XXXVII

- 10 6-(4-{3-[1-(4-Fluor-phenyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-3-yl]-1-hydroxy-propyl}-phenyl)-hex-5-ensäure methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (75)



- 200 mg Hex-5-ensäure methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid und 72 mg 3-[3-(4-Brom-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-
- 15 2-on werden analog der Synthese von Beispiel XXXI hergestellt. Man erhält das Produkt als amorphen Feststoff.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

20

### Beeinflussung der Cholesterolabsorption + $^3H$ - Taurocholsäureausscheidung anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster

- NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von  $n=4-6$ )
- 25 werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer ( $^{14}C$ -Cholesterol) werden die Tiere

nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

Zusätzlich werden die Tiere 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit ( $^{14}\text{C}$ -Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit  $^3\text{H}$ -TCA

- 5 (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.B. 1  $\mu\text{Ci}$ /Maus bis 5  $\mu\text{Ci}$ /Ratte)

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid ® 20 (Pharmacia- Upjohn) ((Spikung mit 0,25  $\mu\text{Ci}$   $^{14}\text{C}$ -Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol) werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

10

Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen ) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol-label)

- 15 (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol und  $^3\text{H}$  Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

- 20 Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307, Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommenen/resorbierten Menge an  $^{14}\text{C}$ - Cholesterol.

### **Auswertung:**

#### Kotproben:

- 25 Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard zur Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv  $^3\text{H}$ -  $\text{H}_2\text{O}$  und  $^{14}\text{C}$ -  $\text{CO}_2$  wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an  $^3\text{H}$ -Taurocholsäure bzw.  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik ). Die
- 30  $\text{ED}_{200}$ -Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosen, die die Ausscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln, bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

Leberproben:

Die aufgenommene Menge von  $^{14}\text{C}$ -Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die  $\text{ED}_{50}$  Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve als diejenige Dosis, die die Aufnahme von  $^{14}\text{C}$ -Cholesterol in die Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

Die folgenden  $\text{ED}_{50}$ -Werte belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

10

<u>Beispiel Nr.</u>		<u><math>\text{ED}_{50}</math> (Leber) [mg/Maus]</u>
15	II	0.1
	III	0.003
	XIII	0.3
	XV	0.01
	XVIII	1.0
	XX	0.03
	XXI	1.0
	XXIV	0.3
	XXV	0.3
	XXX	0.1

20

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzen.

25



**Resorbierbarkeit:**

Die Resorbierbarkeit der Verbindungen der Formel I wurde Caco-Zellmodell geprüft  
(A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the  
5 intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990 , 7, 902).

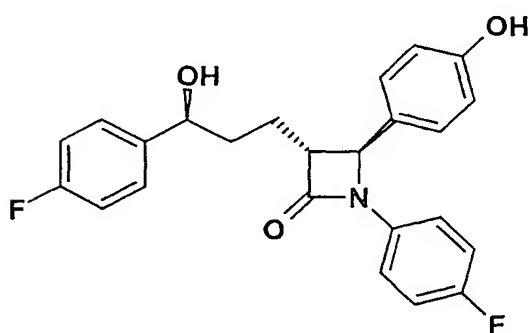
Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der  
Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen  
(Referenzstruktur) eine deutlich geringere Resorption aufweisen:

10

	Referenzstruktur	Beispiel
Apparenter Partitionskoeffizient		
15 $P_{app}$ [cm/s] (entsprechend Lit. Hilgers)	$4.88 \times 10^{-06}$	

Abgeschätzte Human-Resorption 100%

20

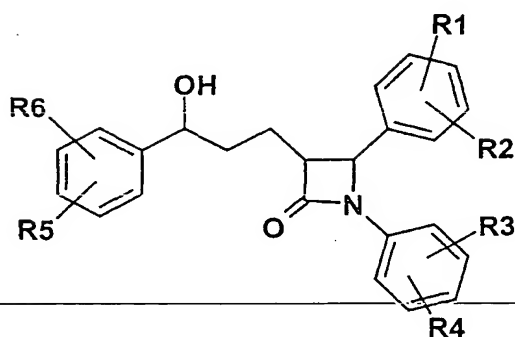


**Referenzstruktur:**  
**Ezetimibe**

## Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

15

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

25

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis

3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

- 5 (LAG) Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminozyucker;  
Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;  
Trialkylammonium-alkylrest; -O-(SO<sub>2</sub>)-OH;
- 10 wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkyl-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylrests durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß und wobei die Reste R1 und R2 nicht die Bedeutung -O-Zuckerrest oder -O-Zuckersäure haben dürfen,
- 15 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

20

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkyl-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylrests -O-, -(C=O)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

25

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-

30

5 C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis  
 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>,  
 O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>,  
 SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

(LAG) Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure,  
 Aminosucker;  
 10 Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;  
 Trialkylammonium-alkylrest; -O-(SO<sub>2</sub>)-OH;

wobei immer mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> die Bedeutung  
 (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-  
 15 , -(C=O)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)- oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß und wobei  
 die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> nicht die Bedeutung -O-Zuckerrest oder -O-Zuckersäure haben  
 dürfen,  
 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

20 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,  
 daß darin bedeuten

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> unabhängig voneinander (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG),  
 wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -  
 25 N(CH<sub>3</sub>)-, oder -NH- ersetzt sein können;

H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
 CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl,  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,  
 30 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

- SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;
- 5 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;
- 10 (LAG) Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminosucker;
- Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;
- Trialkylammonium-alkylrest; -O-(SO<sub>2</sub>)-OH;
- 15 wobei immer einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung (C<sub>0</sub>-C<sub>30</sub>)-Alkylen-(LAG), wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch -O-, -(C=O)-, -N(CH<sub>3</sub>)-, oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß und wobei die Reste R1 und R2 nicht die Bedeutung -O-Zuckerrest oder -O-Zuckersäure haben dürfen,
- 20 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.
4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten
- 25 R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander
- (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-NH-(C=O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>25</sub>)-Alkylen-(C=O)<sub>0-1</sub>-N(R7)<sub>0-1</sub>-LAG, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können,
- 30 H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,

oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu

5

zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

10

---

R7 — H, CH<sub>3</sub>;

15 (LAG) Zuckerrest;

worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-NH-(C=O)<sub>0-1</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>25</sub>)-Alkylen-(C=O)<sub>0-1</sub>-N(R7)<sub>0-1</sub>-LAG, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können, besitzt,

20 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

25 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel

30 normalisieren, enthält.

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, 5 PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitory, Lipoprotein(a) antagonist, Lipase Inhibitoren, Insuline, 10 Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione,  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK- 15 Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR- 20 Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten oder Amphetamine enthält.
9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
- 25 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
- 30 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

5

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

10 14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

---

---

---



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 01/14531

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D205/08 A61K31/395 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 756 470 A (YUMIBE, NATHAN P. ET AL) 26 May 1998 (1998-05-26) cited in the application the whole document ---	1-14
Y	WO 00 63703 A (SCHERING CORP., USA) 26 October 2000 (2000-10-26) Anspruch 4, Verbindung (I) ---	1-14
Y	WO 97 16455 A (SCHERING CORPORATION, USA) 9 May 1997 (1997-05-09) the whole document --- -/-	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2002

Date of mailing of the international search report

20/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No  
PCT/EP 01/14531

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VACCARO W D ET AL: "Sugar-substituted 2-azetidinone cholesterol absorption inhibitors: enhanced potency by modification of the sugar" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 3, 3 February 1998 (1998-02-03), pages 313-318, XP004136870 ISSN: 0960-894X the whole document	1-14
Y	-& VACCARO WD ET AL: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 1-6, 6 January 1998 (1998-01-06), pages 35-40, XP004136618 Oxford, GB the whole document	1-14
A	WO 97 45406 A (SCHERING CORPORATION, USA) 4 December 1997 (1997-12-04) claim 1	1-14
A	ZAKS, ALEKSEY ET AL: "Enzymic glucuronidation of a novel cholesterol absorption inhibitor, SCH 58235" APPL. BIOCHEM. BIOTECHNOL. (1998), 73(2-3), 205-214, XP001055417 figure 1	1-14
A	M. VAN HECK, C. FARLEY, D.S. COMPTON: "Comparison of activity of the cholesterol absorption inhibitor SCH58235 and its glucuronide SCH60663." BRITISH JOURNAL OF PHARMACO., vol. 129, 2000, pages 1748-1754, XP001057494 siehe Abstract und Absatz "Discussion" p.1753-1754	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 01/14531

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5756470	A	26-05-1998	NONE	
WO 0063703 03	A		NONE	
WO 9716455	A	09-05-1997	AU 712158 B2	28-10-1999
			AU 7517996 A	22-05-1997
			BR 9611401 A	05-01-1999
			CZ 9801294 A3	14-10-1998
			EP 0877750 A1	18-11-1998
			HU 9802539 A2	30-11-1998
			JP 10512592 T	02-12-1998
			JP 2001048895 A	20-02-2001
			NO 981950 A	26-06-1998
			NZ 321766 A	29-07-1999
			PL 327987 A1	04-01-1999
			SK 48398 A3	04-11-1998
			TW 448181 B	01-08-2001
			WO 9716455 A1	09-05-1997
			ZA 9609089 A	29-04-1997
WO 9745406	A	04-12-1997	US 5739321 A	14-04-1998
			AU 3299497 A	05-01-1998
			EP 0906278 A1	07-04-1999
			JP 3155759 B2	16-04-2001
			JP 11511754 T	12-10-1999
			WO 9745406 A1	04-12-1997
			ZA 9704678 A	28-11-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen

PCT/EP 01/14531

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D205/08 A61K31/395 A61P3/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 756 470 A (YUMIBE, NATHAN P. ET AL) 26. Mai 1998 (1998-05-26) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-14
Y	WO 00 63703 A (SCHERING CORP., USA) 26. Oktober 2000 (2000-10-26) Anspruch 4, Verbindung (I)	1-14
Y	WO 97 16455 A (SCHERING CORPORATION, USA) 9. Mai 1997 (1997-05-09) das ganze Dokument	1-14

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. März 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/03/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schuemacher, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter  
ales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/14531

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	VACCARO W D ET AL: "Sugar-substituted 2-azetidinone cholesterol absorption inhibitors: enhanced potency by modification of the sugar" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 8, Nr. 3, 3. Februar 1998 (1998-02-03), Seiten 313-318, XP004136870 ISSN: 0960-894X das ganze Dokument	1-14
Y	-& VACCARO WD ET AL: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 8, Nr. 1-6, 6. Januar 1998 (1998-01-06), Seiten 35-40, XP004136618 Oxford, GB das ganze Dokument	1-14
A	WO 97 45406 A (SCHERING CORPORATION, USA) 4. Dezember 1997 (1997-12-04) Anspruch 1	1-14
A	ZAKS, ALEKSEY ET AL: "Enzymic glucuronidation of a novel cholesterol absorption inhibitor, SCH 58235" APPL. BIOCHEM. BIOTECHNOL. (1998), 73(2-3), 205-214, XP001055417 Abbildung 1	1-14
A	M. VAN HECK, C. FARLEY, D.S. COMPTON: "Comparison of activity of the cholesterol absorption inhibitor SCH58235 and its glucuronide SCH60663." BRITISH JOURNAL OF PHARMACO., Bd. 129, 2000, Seiten 1748-1754, XP001057494 siehe Abstract und Absatz "Discussion" p.1753-1754	1-14

# INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/14531

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5756470	A	26-05-1998	KEINE
WO 0063703 03	A	KEINE	
WO 9716455	A	09-05-1997	AU 712158 B2 28-10-1999 AU 7517996 A 22-05-1997 BR 9611401 A 05-01-1999 CZ 9801294 A3 14-10-1998 EP 0877750 A1 18-11-1998 HU 9802539 A2 30-11-1998 JP 10512592 T 02-12-1998 JP 2001048895 A 20-02-2001 NO 981950 A 26-06-1998 NZ 321766 A 29-07-1999 PL 327987 A1 04-01-1999 SK 48398 A3 04-11-1998 TW 448181 B 01-08-2001 WO 9716455 A1 09-05-1997 ZA 9609089 A 29-04-1997
WO 9745406	A	04-12-1997	US 5739321 A 14-04-1998 AU 3299497 A 05-01-1998 EP 0906278 A1 07-04-1999 JP 3155759 B2 16-04-2001 JP 11511754 T 12-10-1999 WO 9745406 A1 04-12-1997 ZA 9704678 A 28-11-1997